



UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE
DEPARTAMENTO DE DEPORTE E INFORMÁTICA

TESIS DOCTORAL

**“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA: APLICACIONES PARA EL
DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL RENDIMIENTO DEPORTIVO”**

DOCTORAL THESIS

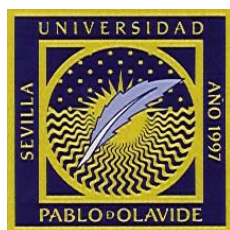
**“HEART RATE VARIABILITY: APPLICATIONS FOR CLINICAL DIAGNOSIS
AND SPORTS PERFORMANCE”**

DIRECTOR:

Dr. D. José Naranjo Orellana

ELENA SARABIA CACHADIÑA

SEVILLA 2012



D. JOSÉ NARANJO ORELLANA, Profesor Titular de Universidad de la Universidad Pablo de Olavide,

CERTIFICA

Que D^a. **ELENA SARABIA CACHADIÑA** ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado **“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA: APLICACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y EL RENDIMIENTO DEPORTIVO”** y que dicho trabajo reúne todos los requisitos para ser defendido como Tesis Doctoral para la obtención del Título de Doctora por la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.

En Sevilla a 12 de marzo de dos mil doce.

José Naranjo Orellana
Doctor en Medicina y Cirugía

“Desgraciados los hombres que tienen todas las ideas claras”

Louis Pasteur (1822-1895)

A mis cinco hermanos: Irene, Fran, Marta, Gloria y Jose

A mi padre...

Y

A mi madre....

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido el fruto de toda una vida de estudio y aprendizaje. Durante todos estos años, son muchas las personas que han intervenido en mi formación tanto personal como profesional. A todas ellas les agradezco que se hayan cruzado en mi camino y que hayan hecho de mí la persona que hoy soy. Esta tesis os pertenece a todos vosotros.

Así pues, quisiera darle las gracias a todos los docentes que han intervenido en mi educación y marcado así mi trayectoria. Concretamente quisiera enviar mis agradecimientos a Marga Valle porque gracias a sus clases de inglés hoy puedo dedicarme a la ciencia sin tener que usar un traductor; a Rafa Aguilera que me apoyó en mi decisión de estudiar INEF; y a Manuel Castillo por mostrarme lo maravillosa que puede ser la fisiología. Además, debo agradecer a mis compañeros del INEF de Granada los buenos momentos pasados entre atlas de anatomía y chándal, en especial Germán Monterrubio, gran estudiante y amigo. A Marleni Olivera le debo mucho, pero sobre todo le debo que me mostrara el camino para realizar una tesis bien hecha. A mis compañeros del INEF de Madrid (Miguel Belmonte, María Aragón, Sara Bayón, Álvaro Domínguez, María Álvarez, Eneko Ruiz, etc.), les doy las gracias por brindarme su amistad. Se merecen una especial mención los miembros del Laboratorio de Fisiología del INEF de Madrid: Pedro Benito por inculcarme los valores del orden y la constancia; Javier Calderón por darme la oportunidad de trabajar y aprender de él; y Ana Belén Peinado por ser mi amiga y compartir conmigo la pasión por un mismo deporte y una misma ciencia.

A mis amigos de Finlandia os debo mucho, pero sobre todo os debo el apoyo que siempre mostrasteis mientras realizaba mis primeras investigaciones

en la Facultad de Medicina de la Universidad de Helsinki. Mario y Sonia, gracias por iniciarme en el SPSS; Olaya, Andrés, Elvira, Elba, Alexei, Laura, Vero, Alfonso y David, gracias por hacerme sentir como si estuviera en casa; Pedro, gran investigador y amigo, gracias por comprenderme y aconsejarme; y Leea, una gran amiga que me brindó la posibilidad de comenzar esta tesis. A mis compañeras finlandesas de la Clínica de Medicina del Deporte de Helsinki: Minna, Maija y Marja, les debo los ánimos, el cariño y la experiencia que siempre me transmitieron durante mi estancia en Finlandia. Fui afortunada de trabajar con ellas. *“Minun HULA:n ystäville: Minna, Maija ja Marja, kiitos paljon kaikesta kannustuksesta, rakkaudesta ja kaikista kokemuksista joita annoitte minulle. Olin onnellinen kun työskentelin teidän kanssanne”*.

Durante la fase final de mi tesis, sois muchos los que habéis aportado lo mejor de vosotros. Agradezco enormemente a dos personas como Mikel Zabala y Juan Ribas que creyeran siempre en mí y que me dieran los mejores de sus consejos. A Carolina Espinoza, excelente amiga e investigadora, le doy las gracias por dejarme aprender de ella. Para mis compañeras Blanca de la Cruz y Laura Guerrero, sólo tengo palabras de agradecimiento por su apoyo en lo personal y lo profesional. A los maravillosos ingenieros Rebeca Goya, Óscar Barquero y José Luis Rojo, les debo su aportación a esta tesis en el campo de las dinámicas no lineales. Agradezco también a Nacho Martínez, Cristina Blasco y Manu Mateo sus aportaciones científicas, las cuales me hacen ser consciente de lo que sé y de lo que me queda aún por saber. A mis queridos alumnos de cuarto curso de Ciencias del Deporte de la Universidad Pablo de Olavide (2010-2011), les agradezco que fueran fuente de inspiración e ilusión para la realización de esta tesis. Se merecen un especial reconocimiento los alumnos: Carlos Aguado,

por la revisión gramatical de este trabajo, y Pablo Granados, por su apoyo incondicional en la realización de los estudios que componen esta tesis.

Querría agradecer también al personal de la Biblioteca Pública de San Jerónimo (Sevilla) sus ánimos y sonrisas, los cuales hicieron más liviano el camino recorrido para poder realizar esta tesis; especialmente agradezco a mi amiga de la infancia Pili, que me acompañara en los largos días de trabajo en la biblioteca.

Se merecen un especial reconocimiento todos los sujetos que voluntariamente se prestaron para la realización de los diversos estudios que componen esta tesis: remeros del Equipo Nacional Español Sub 23; pacientes diabéticos tipo 1 de Helsinki, sujetos amputados de todo el territorio español; y triatletas sevillanos. Son ellos los que hacen posible que se realicen trabajos como éste. Además, debo incluir agradecimientos a Mariana, Rafael, Rafy y Charo por todo el apoyo prestado siempre que lo he necesitado, parte de mis logros académicos y profesionales les pertenecen.

Para mis irremplazables amigos Araceli, Álvaro, Esther y Santi, no existen palabras. Sabéis que esta tesis es vuestra.

Y por último, se merece el mejor de los agradecimientos mi director de tesis Dr. José Naranjo Orellana. Gracias por darme la oportunidad de trabajar contigo y tenerte como referente; eres el mejor ejemplo de esfuerzo, dedicación, honestidad, humildad, paciencia, y lo más importante: humanidad.

LISTADO DE ABREVIATURAS

LIST OF ABBREVIATIONS

LISTADO DE ABREVIATURAS

AF: banda de alta frecuencia del Análisis Espectral de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

BF: banda de baja frecuencia del Análisis Espectral de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

C: sujetos controles sanos.

CK: Creatín Kinasa.

DE: Desviación Estándar.

DT1: pacientes diabéticos tipo 1.

ECG: electrocardiograma.

FCR: Frecuencia Cardíaca de Recuperación.

HbA_{1c}: Hemoglobina Glicosilada.

P-CK/U: perfiles de Creatín Kinasa y Urea.

RMSSD: raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos RR adyacentes.

IRR: intervalo RR.

SD1: eje transversal del análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca a partir del Diagrama de Poincaré.

SD2: eje longitudinal del análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca a partir del Diagrama de Poincaré.

SNA: Sistema Nervioso Autónomo.

VFC: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

LIST OF ABBREVIATIONS

ACI: Acceleration Change Index.

ANS: Autonomic Nervous System.

AOET: All Out Exercise Test

Apen: Approximate Entropy.

BMI: Body Mass Index.

C: Healthy Control Subjects.

CAN: Cardiac Autonomic Neuropathy.

CK: Creatin Kinase.

CK/U-P: CK and Urea profiles.

CM: Control Men.

CV: Cardiovascular.

CW: Control Women.

DAN: Diabetic Autonomic Neuropathy.

DFA: Dentrended Fluctuations Analysis.

DM: Diabetic Men.

DW: Diabetic Women.

GXT: cycle ergometer graded exercise test to voluntary fatigue.

HbA_{1c}: Glycosilated Haemoglobin.

HF: High Frequency Power of Heart Rate Variability Spectral Analysis.

HRR: Heart Rate Recovery.

HRV: Heart Rate Variability.

LF: Low Frequency Power of Heart Rate Variability Spectral Analysis.

PL: Phantom Limb.

PLP: Phantom Limb Pain.

PRE: before exercising.

POST: after exercising.

RMSSD: square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent RR.

S: standard deviation.

SampEn: Sample Entropy.

SD: Standard Deviation.

T1D: Type 1 Diabetes Mellitus patients.

T1DM: Type 1 Diabetes Mellitus.

ÍNDICE

| | |
|--|------------|
| 1. RESUMEN | 17 |
| 2. ABASTRAC | 21 |
| 3. INTRODUCCIÓN | 24 |
| 4. HIPÓTESIS GENERAL | 37 |
| 5. OBJETIVOS GENERALES | 37 |
| 6. ESTUDIOS/ STUDIES | 39 |
| 6.1. PRIMER ESTUDIO / FIRST STUDY | 41 |
| <p> “Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y Frecuencia Cardíaca de Recuperación en Diabetes Tipo 1” / <i>“Heart Rate Variability and Heart Rate Recovery in Type 1 Diabetes Mellitus”</i>.</p> | |
| 6.2. SEGUNDO ESTUDIO / SECOND STUDY | 54 |
| <p> “Estudio comparativo de los perfiles semanales de Creatín Kinasa, Urea y Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en remeros de élite españoles / <i>Week-long profile of Creatine Kinase, Urea and Heart Rate Variability in elite Spanish rowers. A comparative study</i>”.</p> | |
| 6.3 TERCER ESTUDIO / THIRD STUDY | 71 |
| <p> “Heart Rate Variability and Phantom Pain in Amputees: application of Linear and Non Linear Methods”.</p> | |
| 6.4. CUARTO ESTUDIO / FORTH STUDY | 84 |
| <p> “Heart Rate Variability and Heart Rate Recovery in triathletes. Linear and non Linear Dynamics”.</p> | |
| 7. DISCUSIÓN GENERAL | 97 |
| 8- CONCLUSIONES GENERALES | 100 |
| 9. PERSPECTIVAS DE FUTURO. | 102 |

| | |
|---|------------|
| 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 104 |
| 11. ÍNDICE DE FIGURAS | 110 |

RESUMEN/ABSTRACT

1. RESUMEN

En esta Tesis Doctoral se ha analizado de forma exhaustiva la aplicabilidad del análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) tanto en el campo del diagnóstico clínico, como en el campo del rendimiento deportivo. De este modo, la tesis está compuesta por cuatro estudios, de los cuales dos se centran en el diagnóstico clínico y dos en el rendimiento deportivo. Concretamente, las poblaciones comprendidas en cada uno de los trabajos son: pacientes diabéticos tipo 1, sujetos que han sufrido algún tipo de amputación en el miembro inferior y/o superior, remeros de élite, y triatletas amateurs.

El análisis de la VFC es un método novedoso que permite analizar la modulación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) a través de los latidos del corazón. Además de informar del estado del SNA, la VFC proporciona información acerca del propio funcionamiento del corazón. Siguiendo los avances que respecto a este campo se encuentran en la literatura, la VFC puede ser utilizada como parámetro de salud cardiovascular, así como puede ser también una herramienta para la cuantificación de las cargas de entrenamiento.

En el estudio relacionado con la Diabetes Tipo 1, el objetivo fue detectar el comienzo de una neuropatía autonómica diabética y/o una neuropatía autonómica cardíaca. No se hallaron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes, pero las mujeres diabéticas mostraron un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares que los hombres diabéticos. Además, en este estudio el componente de baja frecuencia (BF) de la VFC correlacionó de forma positiva con la Frecuencia Cardíaca de Recuperación (FCR), mientras el componente de alta frecuencia (AF) estuvo asociado a parámetros de riesgo cardiovascular en este tipo de población.

En la investigación realizada con sujetos que padecían algún tipo de amputación en miembro inferior y/o superior, se intentó, mediante el análisis de la VFC, encontrar alguna relación entre el síndrome de dolor fantasma y el SNA. Dicha relación no fue hallada, por lo que se descartó que un desequilibrio simpatovagal fuera el causante de dicha dolencia. En su lugar, este estudio proporcionó datos sobre VFC en amputados hasta ahora desconocidos. Sorprendentemente, los sujetos mostraron valores lineales de VFC indicadores de riesgo cardiovascular elevado. Dichos valores no se vieron afectados por el lugar del muñón, el nivel de actividad física o el número de amputaciones. Sin embargo, los índices no lineales de la VFC permanecieron en rangos normales. Este trabajo concluyó que padecer una amputación es motivo suficiente para sufrir un descenso acusado en los parámetros lineales de VFC.

Respecto a la investigación realizada con remeros de élite, cabría destacar que pese a que se intentó encontrar una relación entre la VFC y parámetros bioquímicos representativos de cargas de entrenamiento como la Creatín Kinasa (CK) y la Urea, dicha relación no surgió. Por lo que en este caso no se pudo validar la VFC como una herramienta que midiera las cargas de trabajo a la misma escala que lo hacen la CK y la Urea. Cabe destacar que aunque no existiera una relación directa entre los métodos comparados, ambos indicaron ausencia de sobreentrenamiento. Asimismo, esta investigación proporcionó datos interesantes en cuanto al comportamiento de los parámetros de VFC. De forma descriptiva, la BF se comportó de manera idéntica a la HF y a la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos RR adyacentes (RMSSD).

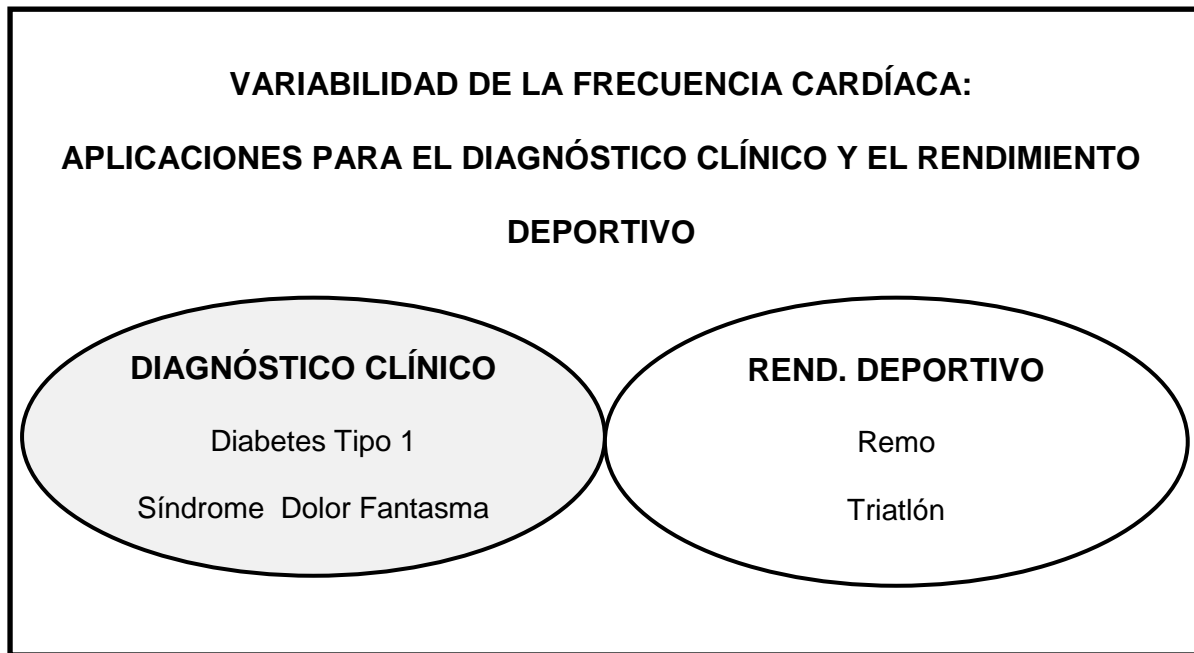
Finalmente, en esta Tesis Doctoral se analizó la implicación de la VFC en el proceso de recuperación de triatletas tras una prueba de esfuerzo máxima. Este estudio halló datos relevantes acerca del papel de los componentes espectrales de la VFC en esfuerzo y en recuperación. Así pues, se observó que la BF lideró el proceso de recuperación, mientras la AF no osciló significativamente desde la fase final de la prueba de esfuerzo hasta el final de la recuperación. Además, la AF se encontró más elevada durante el pico de esfuerzo que la BF, la cual casi desapareció, mostrando valores inferiores a 1ms^2 . Por otro lado, los índices no lineales no jugaron un papel importante en este estudio. Al igual que en el trabajo realizado con diabéticos tipo 1, en esta población la BF fue marcador de recuperación.

Según las guías de VFC la AF refleja actividad parasimpática mientras la BF refleja tanto actividad simpática como parasimpática (manteniendo algunos autores dudas al respecto); sin embargo, de los cuatro estudios realizados en esta tesis, tres de ellos otorgan a la BF una connotación parasimpática que hasta el momento no ha sido descrita con claridad en la literatura. Además, el hecho de encontrar riesgo cardiovascular en sujetos amputados a través del análisis de la VFC, se considera un hallazgo novedoso; ya que todos los estudios realizados al respecto se basan en parámetros metabólicos y/o antropométricos.

Así pues, los resultados de esta Tesis Doctoral se consideran de gran relevancia e importante aportación a la ciencia en esta área de la fisiología, habiendo demostrado la utilidad del análisis de la VFC tanto en la mejora del diagnóstico clínico como en la optimización del rendimiento deportivo

A continuación se muestra de forma esquemática la estructura de esta tesis.

FIGURA 1



2. ABSTRACT

The present Doctoral Thesis has analyzed Heart Rate Variability (HRV) application in clinical diagnosis and sports performance. This thesis comprises four studies, corresponding two of those to clinical diagnosis and the two of those to sports performance. Every study includes different kind of population; thus the whole sample is divided in: Type 1 Diabetes patients and amputees for clinical diagnosis studies; and rowers and triathletes for sports performance studies.

HRV analysis is a novel method for analyzing Autonomic Nervous System (ANS) modulation over the heart. Additionally, HRV provides information from other physiological phenomena, which affect the heart, but are not originated in ANS. Following what is exposed in the literature, HRV analysis can be considered a cardiovascular health index as well as a tool for quantifying training loads in sports.

In Type 1 Diabetes study, the main purpose was to detect the beginning of a diabetic autonomic neuropathy and/or a cardiac autonomic neuropathy. The study did not find significant differences between patients and controls, but diabetic women showed higher risk for developing cardiovascular complications than diabetic men. In addition, the Low Frequency component (LF) of HRV correlated to Heart Rate Recovery, whereas the High Frequency component (HF) was associated to cardiovascular risk parameters.

Regarding amputees, the aim of the study was to investigate through HRV analysis, whether Phantom Limb Pain (PLP) was associated to an ANS unbalance. This study did not find correlations between PLP and HRV parameters. Instead of that, the investigation found that amputees decreased HRV linear values in this population. Decreased HRV linear values are described in the

literature as cardiovascular risk markers. Moreover, HRV values were independent of the location of the stump, the physical activity level or the number of amputations. Additionally, non linear indexes of HRV showed normal values. This study concluded that having one amputation is reason enough for the drop of linear values of HRV.

The third study, which comprised a population of rowers, aimed to find a relationship between biochemical markers of training loads (Creatine Kinase and Urea) and HRV parameters. This investigation did not reach any significant correlation between both methods, but somehow both indicated same phenomenon: subjects were not overtrained. In addition, this study found from a descriptive point of view that LF component of HRV behaved as HF and the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent RR (RMSSD).

Finally, this thesis analyzed the implication of HRV parameters on the recovery process after a maximal exercise testing in triathletes. The study reported that LF leaded Heart Rate deceleration while HF did not oscillate significantly from the last phase of the exercise test until the end of the recovery. During the exercise peak, HF values were higher than LF values (which almost disappear). In this study, LF component of HRV was again linked to the recovery process. Non linear indexes of HRV did not play an important role in this investigation.

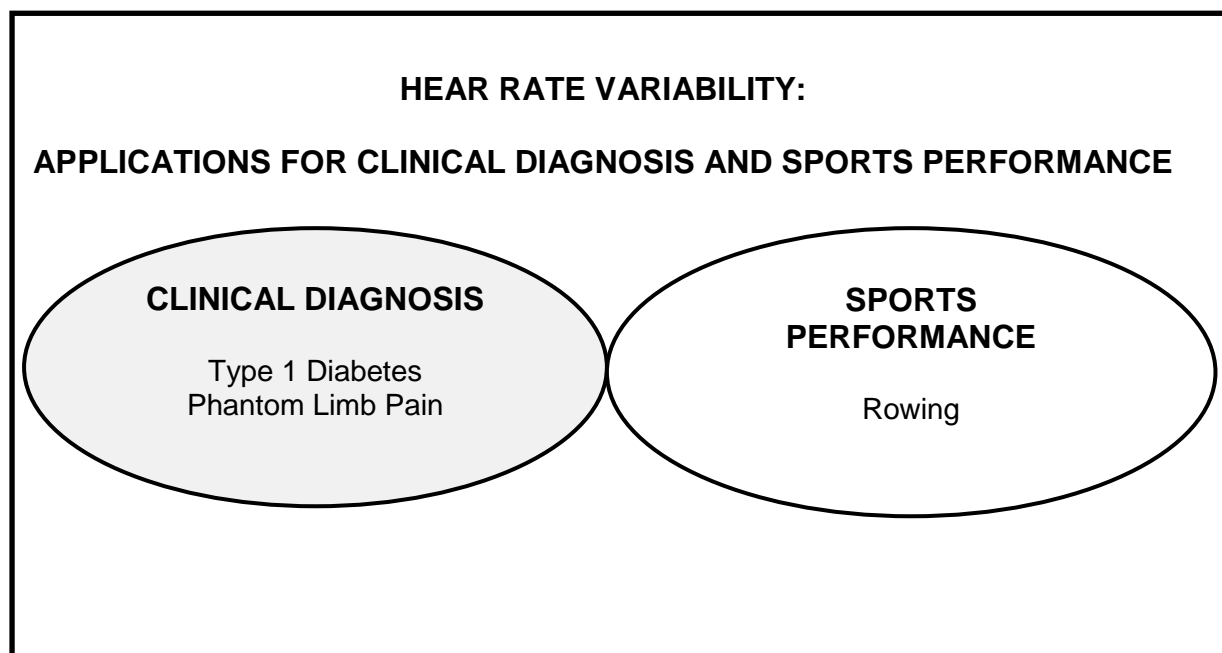
Although HRV guides expose that HF reflects solely parasympathetic activity whereas LF reflects both sympathetic and parasympathetic, three of these studies report that LF component of HRV embeds an important parasympathetic flow that has not been clearly described in the literature. Moreover, this thesis reports a

cardiovascular risk in amputees from a novel approach based on HRV analysis; supporting other studies focused on anthropometric and metabolic factors.

Thus, the outcomes of this Doctoral Thesis provide interesting knowledge for the progress of this scientific area, and demonstrate the applicability of HRV analysis for the improvement of clinical diagnosis and sports performance.

The figure 1 illustrates the structure of this Doctoral Thesis.

FIGURA 1



INTRODUCCIÓN

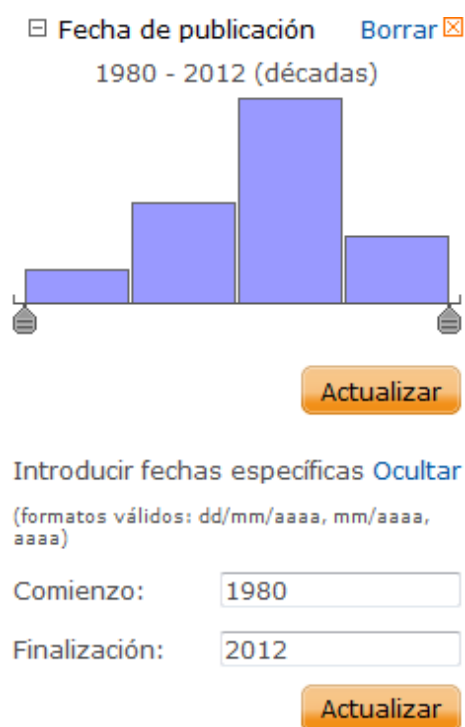
3. INTRODUCCIÓN

Esta Tesis Doctoral está formada por cuatro estudios distintos, aceptados para su publicación o en proceso de aceptación, cuya temática central es el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC). Dos de estos trabajos están relacionados con la aplicabilidad del análisis de la VFC en el diagnóstico clínico, mientras los otros dos buscan dicha aplicabilidad en el rendimiento deportivo. De este modo, el presente trabajo pretende mostrar la utilidad del análisis de la VFC en dos áreas de aplicación importantes como son la salud y el entrenamiento deportivo.

Mediante un análisis retrospectivo, se puede observar que desde que se comenzara a investigar su utilidad hasta hoy, existen más de cien mil artículos recogidos en MEDLINE acerca de la VFC. Cabe destacar que la década que contuvo más publicaciones fue la comprendida entre los años 2000 y 2010, siendo esta década posterior a la aparición de las guías para el análisis de la VFC que en 1996 publicaran la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de electrofisiología del ritmo (1). Concretamente, la mayoría de las publicaciones acerca de esta materia se realizaron en el año 2010, siendo también de gran relevancia los años 2008, 2009 y 2011. Asimismo, se puede observar que desde 1980 hasta 1999 se encuentran alrededor de 15.275 resultados referentes a VFC, mientras que desde el año 2000 hasta el año 2012 se encuentran en torno a 118.213.

Las dos figuras expuestas a continuación (extraídas de la base de datos MEDLINE), muestran de forma global la repercusión que ha ejercido la VFC en la ciencia.

FIGURA 2



Publicaciones de VFC por décadas desde 1980

FIGURA 3



Publicaciones de VFC por años desde el 2000

La figura de la izquierda señala claramente el momento en el que la VFC se vuelve un material valioso para investigadores de todo el Mundo, mientras que la figura de la derecha muestra la evolución que ha sufrido la publicación de artículos acerca de este tema desde el año 2000 hasta la actualidad.

Una vez mostrada la relevancia que el tema central de esta tesis tiene en el campo de la fisiología humana, cabría destacar que un porcentaje alto de las publicaciones que se realizan anualmente acerca de la VFC están orientadas a:

1. Salud. A continuación se exponen algunos ejemplos sobre las líneas de investigación que existen en esta área.

1.1. Enfermedades físicas.

- *Enfermedades del Sistema nervioso.* Desde que Ewing desarrollara en 1982 (2) una batería de pruebas para el análisis del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), en la cual incluyó el análisis de la VFC, son múltiples los estudios que han buscado la aplicabilidad de la VFC en patologías relacionadas con el SNA como la neuropatía autonómica diabética, o la neuropatía autonómica cardíaca.

- *Enfermedades cardiovasculares.* Debido a que la VFC es un parámetro que parte del comportamiento cardíaco, el gran pilar para el desarrollo de esta herramienta ha sido el análisis de patologías cardíacas, mediante el cual se ha demostrado gran parte de la eficacia y precisión de este análisis en el mundo de la ciencia. De este modo la VFC ha llegado incluso a ser predictor de longevidad y mortalidad (1, 3).

- *Enfermedades renales.* También ha sido estudiada la implicación de la VFC en pacientes de nefrología (4).

1.2. Enfermedades mentales.

- *Ansiedad y depresión.* Son numerosos los estudios que han comprobado cambios en la VFC durante procesos de ansiedad y depresión, existiendo una mejora en los valores de VFC cuando los síntomas de la enfermedad comienzan a remitir (5,6).

- *Estrés.* Puesto que el estrés afecta a un porcentaje elevado de la población Mundial actual, se han realizado también numerosos estudios respecto a la implicación de la VFC en dicho estado (7).

- *Esquizofrenia:* parece ser que también existe una implicación de la VFC en trastornos bipolares y de esquizofrenia (8).

2. Rendimiento deportivo. En el área del entrenamiento y el rendimiento deportivo, las aplicaciones de la VFC que se están utilizando generalmente son:

2.1. Entrenamiento.

- Control de cargas de entrenamiento así como detección, diagnóstico y tratamiento del síndrome de sobreentrenamiento (9-15).

2.2. Ansiedad deportiva.

- Detección, control y tratamiento de la ansiedad pre-competitiva y competitiva (16).

Una vez revisada la trayectoria del análisis de la VFC, cabría destacar que pese a que existen multitud de publicaciones en todo tipo de situaciones y poblaciones, algunos factores aún provocan cierta controversia entre los especialistas de esta materia. Dicha controversia no parte sólo de los parámetros que componen el análisis de la VFC *per se*, sino de las aplicaciones que éste pudiera tener tanto en el rendimiento deportivo como en la práctica clínica. Además, existe una carencia respecto a los índices de referencia a partir de los cuales se pudieran interpretar los datos de poblaciones tan dispares como cardiópatas o deportistas de élite. Algunos de estos factores pretenden ser aclarados a través de este trabajo.

A continuación, se procede a introducir el concepto de VFC y los métodos disponibles para su cuantificación.

Marco fisiológico de la VFC

Para poder comprender la VFC se debe partir del SNA, que es la parte del Sistema Nervioso Periférico que se encarga de realizar aquellas funciones que son de carácter involuntario, estando compuesto a su vez por dos sistemas: el simpático y el parasimpático (1). Ambas ramas del SNA inervan el corazón, influyendo así en su funcionamiento. La actividad simpática provoca excitación cardíaca, vasoconstricción, disminución de la función gastrointestinal y constricción de esfínteres entre otros, siendo pues el sistema simpático el encargado de liderar todas aquellas funciones relacionadas con algún tipo de mecanismo de estrés. Por otro lado, la actividad parasimpática provoca la respuesta opuesta a la simpática, o lo que es lo mismo, el sistema nervioso parasimpático es aquel que predomina en situaciones de relajación. Las dos ramas del SNA deben estar en continuo equilibrio, pudiendo verse éste alterado por estados patológicos y/o anómalos, tanto físicos como psíquicos (17).

Concepto de VFC

El análisis de la VFC es un método no invasivo (el cual refleja el funcionamiento del SNA (18) y del propio corazón) basado en el estudio de las oscilaciones temporales entre los latidos cardíacos. La onda R del electrocardiograma (ECG), la cual representa la despolarización del ventrículo, es el parámetro a partir del cual se estudian dichas oscilaciones, siendo emparejadas entre sí formando intervalos RR (IRR). Para que exista VFC, dichos intervalos deben mostrar una duración distinta respecto a los que les rodean. De este modo, se podría enunciar que ***“La VFC es la oscilación temporal existente entre intervalos RR consecutivos”***. Se ha demostrado que un sujeto sano es

aquel que muestra variabilidad en sus latidos, mientras que un corazón que late con poca variabilidad indica la existencia de algún tipo de anomalía. Estudios recientes han demostrado incluso que la VFC es un predictor de longevidad (3).

En la Figura 4 se muestran IRR en milisegundos, apreciándose oscilaciones temporales entre ellos y existiendo por tanto variabilidad.

FIGURA 4



Secuencia de intervalos RR del ECG donde se puede apreciar el tiempo en milisegundos entre picos R

MÉTODOS PARA EL CÁLCULO DE LA VFC

El protocolo que rige el análisis de la VFC fue aprobado por las Sociedades Europea y Americana de Cardiología en 1996 (1). Debido a que la VFC posee una base estocástica, ésta puede ser calculada desde dinámicas lineales, dinámicas no lineales y métodos geométricos.

1. DINÁMICAS LINEALES. Realizadas mediante procesos matemáticos lineales.

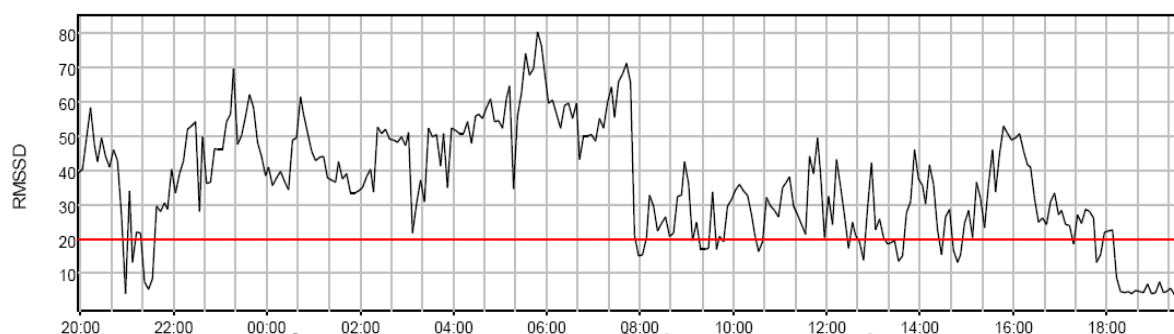
Constan de:

1.1. Método del dominio del tiempo. Este método se basa en el cálculo matemático de las variaciones en el tiempo que se producen entre latidos (19-

21). Para analizar la VFC en función del dominio del tiempo existen diversos parámetros como: la RMSSD (“raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos RR adyacentes”), la SDRR (“desviación estándar de todos los intervalos RR”), o la PRR50 (“número de pares de intervalos RR que difieren más de 50 ms en el registro, y divididos por el número total de intervalos RR) (17).

A continuación, se expone en la Figura 5 un ejemplo sobre la evolución de la RMSSD en un registro de 24 horas.

FIGURA 5

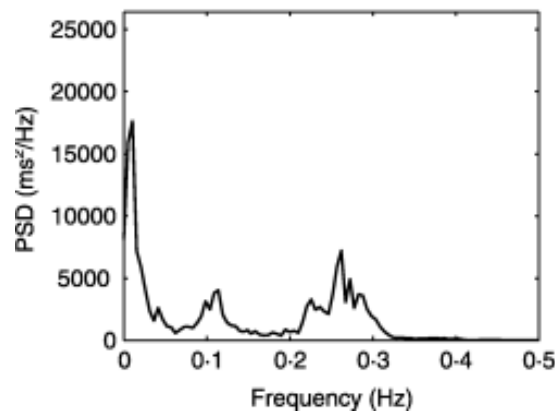


La evolución de la RMSSD durante 24 h muestra un aumento en los momentos de mayor relajación y una disminución en los de mayor actividad.

1.2. Método del dominio de la frecuencia. Mediante el cual, a partir de los intervalos RR del ECG, y aplicando la transformada de Fourier (1), se pueden obtener dos parámetros: la banda de alta frecuencia (AF) la cual está relacionada con actividad parasimpática principalmente, y medida entre rangos de 0,15-0,4 Hz (1, 22, 3) ó 0,15-1 Hz (23); y la banda de baja frecuencia (BF), relacionada con actividad simpática y parasimpática (1, 22, 3) y medida en un rango de 0,04-0,15 Hz.

En la Figura 6 se ilustra la representación de los componentes espectrales de la VFC.

FIGURA 6



Representación de las bandas espectrales AF y BF

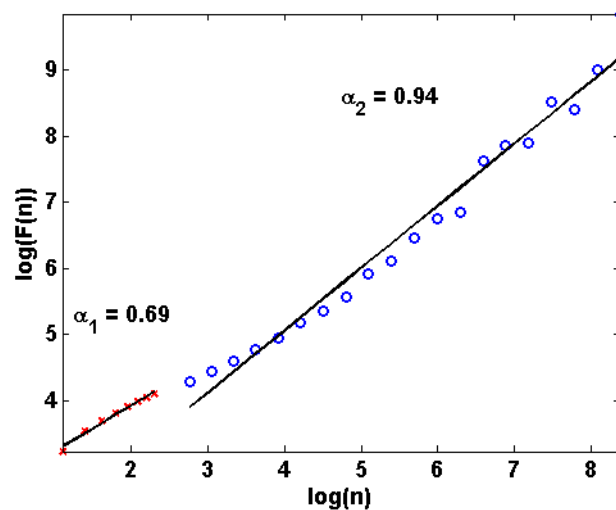
2. DINÁMICAS NO LINEALES. Este análisis de la VFC se realiza desde una perspectiva matemática no lineal, ya que la señal cardíaca es estocástica y por tanto se puede tratar no linealmente. Existen varios enfoques para realizar los cálculos, a continuación se muestran los que en función de la longitud de los registros realizados, se han aplicado en los trabajos que componen esta tesis.

2.1. *Métodos Fractales*. Están basados en el análisis de las propiedades fractales de la propia señal. Estos métodos estudian la auto-afinidad de la señal y se basan en que hay ciertas características de la señal de la VFC que sugieren la presencia de una estructura fractal. Es de esperar que en estados patológicos exista una ruptura de la estructura fractal como reflejo de la pérdida de complejidad del sistema (24, 25).

2.1.1. Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia de Definición (Dentrended Fluctuations Analysis, DFA). Este análisis permite cuantificar las propiedades de correlación a largo plazo asociadas a procesos auto-semejantes, en concreto en

series temporales fisiológicas no estacionarias. De este modo, este método intenta superar las dificultades que a veces se presentan a la hora de estimar el exponente de Hurst en procesos que contienen tendencias, o bien que no presentan una estructura auto-similar clara (26-28). En la aplicación de este tipo de análisis a las señales de VFC, se aprecia la existencia de al menos dos rectas con pendientes diferentes, lo que resulta ser un indicio de la necesidad de utilizar dos exponentes para la caracterización fractal de la señal. Uno de estos exponentes se corresponde con longitudes de segmento pequeñas, es decir pocos latidos y por lo tanto caracteriza el comportamiento a corto plazo; el otro, se asocia con longitudes de segmento mayores y por tanto caracteriza el comportamiento a largo plazo. En la Figura 7 quedan expuestas dichas pendientes α_1 y α_2 .

FIGURA 7



Exponentes resultantes de aplicar el DFA a una señal real.

2.2. *Métodos de Teoría de la Información.* La presencia de dinámicas no lineales en las señales fisiológicas sugiere la aplicación de métodos adecuados a este dominio. Entre los índices propuestos de este método, aquellos basados en el cálculo de la Entropía de las Señales están siendo estudiados en profundidad en los últimos años. Los métodos basados en la Entropía cuantifican la irregularidad presente en las series temporales, habiendo encontrado diferencias significativas de la señal en función de los diversos estados de salud. Es por ello que estos métodos aportan una valiosa información fisiológica. A continuación, se presentan los métodos más utilizados para el cálculo de la Entropía en señales fisiológicas (29-32).

2.2.1. Entropía Muestral: la Entropía Muestral (Sample Entropy, SampEn) se define como el negativo del logaritmo natural de la probabilidad condicionada a que dos secuencias similares para m puntos continúen siendo similares en el siguiente punto, donde las auto-comparaciones no están incluidas en el cálculo de las probabilidades. Para estar definida, la SampEn únicamente requiere que dos vectores parecidos para m observaciones continúen siendo parecidos para $m + 1$ observaciones. Este método surge para intentar mejorar el algoritmo frente a los problemas que presenta la Entropía Aproximada (Approximate Entropy, ApEn). J.S Richman y J.R Moorman desarrollaron la familia de estadísticos SampEn (33-35), cuyas diferencias principales respecto a la ApEn son:

1. No realiza auto-comparaciones de vectores.
2. Son considerados únicamente los primeros $N-m$ vectores de longitud m .
3. La medida de probabilidad es calculada directamente como el logaritmo de la probabilidad condicionada, en vez de como la razón de las sumas logarítmicas.

2.2.2 Índice de Cambios y Aceleraciones. El Índice de Cambios y Aceleraciones (Acceleration Change Index, ACI) es una medida que cuantifica el signo de las diferencias de las series de intervalos RR (36). Este método se ha incluido en esta Tesis Doctoral porque ha surgido en los últimos años, y aunque ha aportado información ha recibido poca atención. Además, con la inclusión de este método, la tesis consta de dos índices pertenecientes a la teoría de la información y dos pertenecientes a métodos fractales.

3. MÉTODOS GEOMÉTRICOS: dentro de este tipo de análisis suele aplicarse el Diagrama de Poincaré (1). Este método traslada los intervalos RR consecutivos a un diagrama de dispersión en dos dimensiones en la cual cada punto de la serie RR es representado frente al valor anterior, siendo el resultado de esta representación una elipse con dos ejes:

- SD1: eje transversal, el cual es directamente proporcional a la actividad parasimpática.
- SD2: eje longitudinal, el cual es inversamente proporcional a la actividad simpática.

FIGURA 8

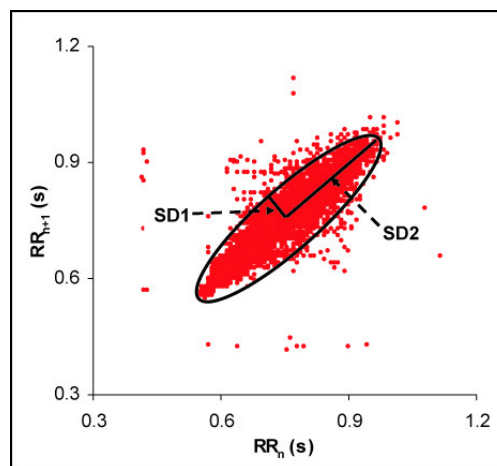
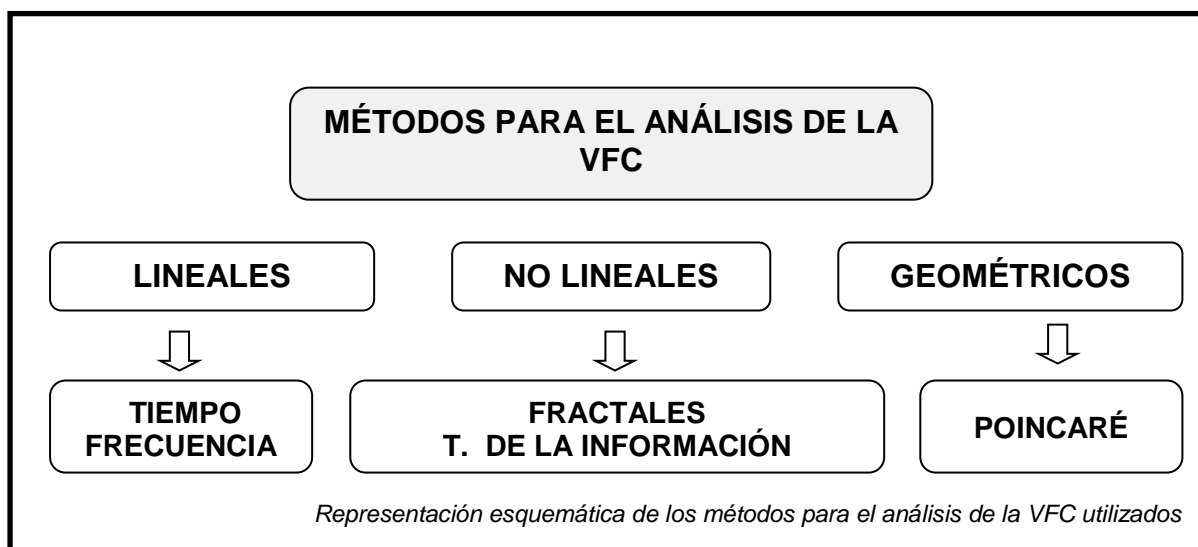


Ilustración del Diagrama de Poincaré donde se aprecian los ejes SD1 y SD2

Mediante el siguiente esquema, representado en la Figura 9, se sintetizan los métodos más utilizados para el análisis de la VFC en la actualidad.

FIGURA 9



HIPOTESIS Y OBJETIVOS GENERALES

4. HIPÓTESIS GENERAL

La hipótesis que generó esta Tesis Doctoral, partió de la idea de que pudieran existir parámetros de la VFC que se estuvieran aplicando de forma errónea; o que por el contrario, por falta de conocimiento no estuvieran siquiera siendo aplicados. Esta idea surgió tras el análisis de cientos de artículos, en los que se encontraron indicios de que pudiera existir cierta controversia en la aplicación del análisis de la VFC tanto en el diagnóstico clínico como en el rendimiento deportivo.

5. OBJETIVOS GENERALES

El objetivo general de esta Tesis Doctoral fue la búsqueda de una aplicación práctica del análisis de la VFC tanto en el diagnóstico clínico como en el rendimiento deportivo. Debido a que algunos parámetros de la VFC se encuentran poco descritos o descritos de forma confusa en la literatura, esta tesis marcó un sub-objetivo en pos de esclarecer el rol concreto de dichos parámetros en la fisiología humana.

ESTUDIOS/STUDIES

6. ESTUDIOS / *STUDIES*

A continuación se muestran los cuatros estudios que han conformado esta Tesis Doctoral. Cada uno de estos estudios se expone mediante el artículo científico que ha sido escrito a partir de sus resultados. Todos los manuscritos han sido enviados a revistas apropiadas para su divulgación científica.

6.1. PRIMER ESTUDIO / FIRST STUDY. Enviado a la “Revista Internacional de Ciencias del Deporte”, referencia: ID 511. / Submitted to the “International Journal of Sport Science”, reference: ID 511.

Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y Frecuencia Cardíaca de Recuperación en Diabetes Tipo 1.

Heart Rate Variability and Heart Rate Recovery in Type 1 Diabetes Mellitus

Elena Sarabia Cachadiña & José Naranjo Orellana.

RESUMEN

Los pacientes diabéticos tipo 1 (DT1) pueden desarrollar complicaciones que afecten a la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC). Este estudio analizó la VFC antes y después de una prueba de esfuerzo en DT1 y controles sanos (C). 49 DT1 (28 hombres y 21 mujeres de $33,2 \pm 5,5$ años) y 13 C (9 hombres y 4 mujeres de $30,8 \pm 7,5$ años) experimentaron 5 minutos de análisis de VFC antes y después de un test de esfuerzo máximo. Tras finalizar el test, los sujetos pedalearon 3 minutos sin carga para la obtención de la frecuencia cardíaca de recuperación (FCR). Antes de la ejecución del test de esfuerzo, se tomaron muestras sanguíneas de DT1 para el cálculo de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). El análisis de la VFC se realizó mediante métodos del dominio del tiempo y de la frecuencia. No se hallaron diferencias entre DT1 y C. La HbA_{1c} y la FCR correlacionaron con parámetros del dominio de la frecuencia de la VFC, especialmente con la banda de alta frecuencia en la recuperación. Se concluye que los DT1 jóvenes no muestran complicaciones que pudieran afectar la VFC y la FCR. El análisis en dominio de la frecuencia de la VFC juega un rol importante en la recuperación tras un esfuerzo máximo.

Palabras clave: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca; Frecuencia Cardíaca de Recuperación; Diabetes Mellitus Tipo 1; Prueba de Esfuerzo.

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus patients (T1D) may develop complications which might affect Heart Rate Variability (HRV). The objective of the study was to examine HRV before and after an exercise test in T1D and healthy controls (C). The population comprised 49 T1D (28 men and 21 women, mean age 33.2 ± 5.5 years)

and 13 C (9 men and 4 women, mean age 30.8 ± 7.5 years) which underwent 5 minutes of HRV analysis before and after a cycle ergometer test until the exhaustion. The protocol included 3 minutes of unloaded cycling, after reaching the exhaustion, to obtain Heart Rate Recovery (HRR). Before performing the exercise test, T1D provided a blood sample in order to obtain values of Glycosilated Haemoglobin (HbA_{1c}). For the assessment of HRV, the study used frequency and time domain methods. There were not differences between T1D and C. HbA_{1c} and HRR correlated principally with frequency domain parameters of HRV, especially with the high frequency spectrum at the recovery time. The study shows that young T1D may not suffer complications that could affect HRV and HRR. Frequency domain method for HRV analysis has an important role at the recovery time after an exhaustive exercise.

Keywords: Heart Rate Variability; Heart Rate Recovery; Type 1 Diabetes Mellitus; Exercise Test.

INTRODUCTION

Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is a chronic metabolic disorder caused by an absolute or relative deficiency of insulin. The lack of insulin provokes hyperglycemia, which might damage the tissues bringing pathologies as retinopathy, nephropathy or neuropathy. Specifically, this research focused on Diabetic Autonomic Neuropathy (DAN), which is an Autonomic Nervous System (ANS) disease that occurs long after the onset of diabetes. Though it is necessary a long time of disease to diagnose a clinical DAN, a subclinical autonomic dysfunction may occur within two years after the onset of the disease. However, subclinical either clinical autonomic dysfunction might affect the cardiovascular organ system (Vinik, Freeman and Erbas, 2003) setting a Cardiac Autonomic

Neuropathy (CAN). A CAN occurs in approximately 17% of patients with T1DM; it damages the cardiovascular system causing abnormalities in HR control, and central and peripheral vascular dynamics (Vinik et al., 2003).

To examine cardiovascular state in T1DM, several studies have used Heart Rate Variability (HRV) analysis, which is a non-invasive tool for the assessment of symptomatic and asymptomatic cardiovascular autonomic dysfunction (Aubert, Seps and Beckers, 2003; Leicht, Hirning and Allen, 2003). This analysis calculates the time variations along consecutive heartbeats, reflecting cardiovascular responses to autonomic activity (Dewey, 2007; Gallo, Farbiarz and Álvarez, 1999; I Cabrera, A Cabrera and Gallardo, 1997). There are different possibilities to analyze HRV; the present research performed only frequency and time domain methods. On one hand, frequency domain analysis comprises two main spectral components: High Frequency Power (HF) and Low Frequency Power (LF). HF reflects solely parasympathetic nervous system activity, while LF is supposed to reflect sympathetic and parasympathetic activity. Due to in the literature the role of the LF is not well defined, its implication in the ANS is still controversial (Leicht et al., 2003; Dewey, 2007; Perini, Veicsteinas, 2003; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). On the other hand, time domain analysis obtains HRV parameters from mathematical calculations. This study determined only the RMSSD (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent RR) which represents parasympathetic activity (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

In order to add more variables for a better understanding of T1DM patients (T1D) cardiovascular state, the study included an exercise test until the exhaustion for the assessment of Heart Rate Recovery (HRR). An attenuated HRR measured immediately after exercise might predict cardiovascular events (Cabrera et al., 1997). The study also measured HbA_{1c} in T1D, which is currently one of the clinical methods used to follow up blood glucose control. Clinical practice recommendations suggest an HbA_{1c} goal of <7 %. In general, higher values of HbA_{1c} relate to higher risk for developing complications such as DAN or CAN. However, the relationship between HRV, HRR and HbA_{1c} in T1D remains unclear; and it is particularly relevant because the American College of Cardiology recommends that T1D must undergo screening exercise treadmill test for the prevention and exploration of complications (Chacko, 2008).

Because of there is a lack in the detection and treatment of ANS disorders in T1DM; it is very important to investigate about this matter in order to provide useful information for clinical practice and further research. Due to one of the consequences of the ANS disorders is a cardiovascular neuropathy, the aim of the present study was to investigate the cardiovascular state of T1D in a novel correlation of HRV, HRR and HbA_{1c}.

METHODOLOGY

Participants: The present study recruited patients from the FinnDiane-Ideal study (Identification of Early mechanisms in the pathogenesis of diabetic late complications). The selection criteria were: residence in Helsinki metropolitan area, age from 18 to 35 years old, six to 12 years of duration of the disease, C-peptide negativity (<0.3 nmol/l), permanent insulin treatment from the first year of

diagnosis of diabetes, and no current pregnancy. The Table 1 shows the characteristics of the population.

Table 1.

| Population | | | | |
|-------------------|---------------|------------|------------|----------------------|
| | Sample | Age | BMI | Fitness Class |
| DM | 28 | 29.8±5.8 | 25.09±2.4 | 3.10±1.1 |
| DW | 21 | 26.1±4.5 | 24.82±2.3 | 1.95±0.7 |
| CM | 9 | 32.3±8.5 | 24.79±3.3 | 4±1.4 |
| CW | 4 | 27.6±3.2 | 23.20±3.3 | 2.5±0.57 |
| Total T1D | 49 | 28.2±5.5 | 24.97±2.4 | 2.61±1.1 |
| Total C | 13 | 30.8±7.5 | 24.30±3.2 | 3.53±1.3 |

DM: diabetic men **DW:** diabetic women **CM:** control men **CW:** control women
BMI: body mass index **FITNESS CLASS:** the highest level was seven, which corresponded to the highest physical activity time registered among the subjects.

Devices: MATLAB Software (The Math Works, Massachusetts, USA) collected data directly from an electrocardiogram in order to calculate HRR. WinCPRS Software (Absolute Aliens Oy, Turku, Finland) performed HRV analysis. Spss Statistics 18 Statistical Package for Windows analyzed the statistics of the study.

Procedure: The Subjects signed an informed written consent to participate in the study. All procedures were approved by The University of Helsinki Research Ethics Board. For developing the trial successfully, all subjects ate a light breakfast two hours before the exercise test. They also avoided the ingestion of coffee, tea, coke drinks, stimulant drinks, and tobacco four hours before the test. The use of

alcohol was not allowed 24 hours before the appointment. In addition, the subjects had to inform the use of medication (except insulin for diabetic patients) as well as the presence of disease three days prior the test. All measurements occurred between nine and 13 hours. The protocol included a cycle ergometer graded exercise test to voluntary fatigue (GXT). The GXT increased every three minutes 40 W of load for men and 30 W for women. After reaching the exhaustion, the subjects underwent a recovery time performing three minutes of unloaded cycling in order to obtain HRR. Before the GTX (PRE) and after the unloading cycling (POST), all the subjects experimented five minutes of HRV monitoring in supine position. In the same day, T1D provided a sample of venous blood to obtain HbA_{1c} values. Because of HbA_{1c} is a marker of the state of the Diabetes, C did not participate on this part of the study. For HRR calculation, the study performed ($HRR = HR_{max} - HR_{min}$), where HR_{max} was the HR average from the last five seconds of the GTX, and HR_{min} was the HR average from the last five seconds of the recovery time. Regarding HRV, the study applied a linear analysis including time and frequency domain parameters. From time domain parameters this research selected as main variable the RMSSD; while from frequency domain parameters, the study calculated LF (measured in a range of 0.04-0.15 Hz) and HF (measured in a range of 0.15-0.4 Hz). Due to the non normal distribution of the sample, the statistical analysis performed non-parametrical tests. Mann-Whitney Test analyzed T1D vs. C, as well as men vs. women. Because of there were not differences between T1D and C, the Spearman Correlation Coefficient Test comprised the whole population of the study.

RESULTS

The study did not find significant differences between T1D and C. The Table 2 shows the mean and standard deviation of every variable in both, diabetic and control groups.

Table 2. Values of T1D and C in all the variables

| | T1D | | C | |
|----------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| | Mean | SD | Mean | SD |
| PRE- LF (ms²) | 1355.57 | 1391.09 | 1512.54 | 1215.33 |
| PRE- HF (ms²) | 830.14 | 1009.09 | 887.69 | 837.32 |
| PRE-RMSSD (ms) | 48.82 | 33 | 53.62 | 24.21961 |
| POST- LF (ms²) | 49.98 | 74.42 | 37.69 | 40.44 |
| POST- HF (ms²) | 14.80 | 43.39 | 5.77 | 6.31 |
| POST-RMSSD (ms) | 6.14 | 4.61 | 4.38 | 2.60 |
| HbA_{1c} (%) | 7.52 | 0.92 | ----- | ----- |
| HRR (beats) | 46.39 | 12.52 | 44.92 | 15.92 |

SD = standard deviation

Nevertheless, in a group comparison some significant differences appeared between DM and DW. The Table 3 shows this data.

Table 3. Differences in T1D group

| | DM | DW | P-value |
|----------------------------------|-------------|--------------|----------------|
| HbA_{1c} (%) | 7.27 ± 0.94 | 7.86 ± 0.78 | 0.013 |
| POST- HF (ms²) | 6.89 ± 1.49 | 11.05 ± 2.73 | 0.027 |
| Fitness Class | 3.10±1.1 | 1.95±0.7 | 0.000 |

Finally, the Table 4 illustrates the main outcomes from the analysis of correlations between all the variables.

Table 4. Correlations

| | | |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| HbA_{1c} | POST-RMSSD; r=(0.31)* | POST-HF; r=(0.37)** |
| HRR | POST-LF; r=(0.37)** | POST-HF; r=(0.26)* |

* = $p \leq 0.05$ ** = $p \leq 0.01$

DISCUSSION

The most important outcome of the study was the similitude that T1D and C showed in all the variables. Regarding to this phenomenon Vinik et al. (2003) suggest that clinical symptoms of autonomic neuropathy generally do not occur until long after the onset of diabetes. Because of T1D were 28.2 ± 5.5 years old, the short duration of the disease might be the cause for this finding. For further

projects, in order to find the differences that our study was not able to find, we recommend the selection of an older population with longer duration of the disease.

Despite there were not differences between T1D and C, some interesting results arose when comparing only patients. Thus, the study reported that DW differed from DM in higher HbA_{1c}. On one hand, sex-related differences in HbA_{1c} are not enough researched, but Burden M, Basi, and Burden A (1999) show that healthy men are different from healthy women in higher HbA_{1c}. This assumption may not be feasible for understanding our results, because healthy subjects may behave differently than patients. On the other hand, Brewer (2008) enunciates that high levels of HbA_{1c} links over the next four to five years to an increased risk of dying. Supporting the previous idea, Su-Ru (2007) reports that high HbA_{1c} affects negatively HRV parameters, suggesting that poor glycaemic control affects autonomic nervous function. Thereby, DW might be at higher risk for developing cardiovascular complications than DM. Perhaps, the physical activity time may help for a better management of the glycemia because DM, which exercised more, presented lower values of HbA_{1c} than DW. Regarding HRV parameters, DW reached higher values of POST-HF than DM. Though an augmented POST-HF must be an indicator of augmented parasympathetic activity after exercising, Dewey (2007) discovered that a greater HF at the recovery time is not an indicator of great recovery, but a predictor of cardiovascular complications. Despite of the controversial of this matter, the results suggest that DW are at greater risk than DM for suffering future cardiovascular pathologies.

Additionally, HRR correlated to POST-LF and POST-HF, but the correlation to POST-LF was markedly stronger; thereby those subjects who recovered faster

underwent greater implication of POST-LF. The fall of HR immediately after exercising, is a function of the reactivation of parasympathetic nervous system (Cole, 1999), and the greatest component of parasympathetic activity is within HF (Dewey, 2007; Perini et al., 2003; Leicht et al., 2003). Despite following the literature HF should be the dominant component at recovery, LF must embed a physiological phenomenon that generates greater effects for HR deceleration. Regarding still the spectral analysis of HRV, the correlation between POST-HF and HbA_{1c} combined two variables that represent cardiovascular risk (Dewey, 2007; Brewer, 2008; Su-Ru, 2007).

As a main limitation, our study comprised a small sample of population. It could be more efficient to research the same parameters in a larger sample through a cross sectional study including different ages. Perhaps, in older patients with longer duration of the disease, the differences between T1D and C would appear. In addition, we would recommend investigating more about the role of the spectral components of HRV at the recovery time, because there is a need to clarify which component is the one that embedding greater parasympathetic activity leads HR deceleration.

Lastly, we would like to underline the relevance of the present study, and we emphasize the importance of researching early cardiovascular risk detection in T1DM.

CONCLUSIONS

This study reports that young T1D do not present complications that could affect HRV and HRR parameters. Nevertheless, our results situate DW at higher cardiovascular risk than DM. A better management of the glycemia and an increment of the physical activity time in DW must be the key for reducing future

complications. Moreover, an elevated POST-HF might predict cardiovascular risk while an elevated POST-LF reports greater cardiovascular condition.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank: Tekes (Finland) for supporting this research; Fölkhälsän Research Center of Biomedicum, University of Helsinki, (Finland) for its kind contribution; Unit for Sports Medicine of Helsinki (Finland) for providing logistic support; and Milla Rosengård-Bärlund, Heikki Tikkanen, Johan Wadén and Per-Henrik Groop, University of Helsinki (Finland) for leading this project.

REFERENCES

- Aubert, A. E.; Seps, B. & Beckers, F. (2003). Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine*, 33 (12), 889-919.
- Brewer, N. (2008). A New Zealand linkage study examining the associations between A_{1c} concentration and mortality. *Diabetes Care*, 31 (6), 1144-9.
- Burden, M.; Basi, M., & Burden, A. (1996). HbA_{1c} local reference ranges: Effects of age, sex and ethnicity. *Practical Diabetes International*, 16 (7), 211-214.
- Cabrera, I.; Cabrera Santos, A., y Gallardo Montes de Oca, G. (1997). Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el joven normal. *Rev Cubana Invest Bioméd*, 16 (2): 98-103.
- Chacko, K. M. (2008). Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*, 40 (2): 288- 95.
- Cole, C. R. (1999). Heart-Rate Recovery Immediately after Exercise as a Predictor of Mortality. *The New England Journal of Medicine*, 341 (18): 1351-1357.

- Dewey, F. (2007). Novel predictor of prognosis from exercise stress testing: Heart rate variability response to the exercise treadmill test. *Am Heart J*, 153: 281-288.
- Gallo, J. A.; Farbiarz, J., y Álvarez, D. L. (1999). Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Iatreia*, 12 (2): p. 61-71.
- Javorka, M. (2002). Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Braz J Med Biol Res*, 35 (8): 991-1000.
- Leicht, A.S.; Hirning, D.A., & Allen, G.D. (2003). Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Experimental Physiology*, 88 (3): 441-446.
- Ng, F. (2007). Heart Rate Recovery in the Diagnosis of Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Computers in Cardiology*, 34: 681-684.
- Perini, R., & Veicsteinas, A. (2003). Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol*, 90: 317-325.
- Su-Ru, C. (2007). Impact of Glycemic Control, Disease Duration, and Exercise on Heart Rate Variability in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Formos Med Assoc*, 106 (11): 935- 942.
- Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. American Heart Association. *European Heart Journal*, 17: 354-381.15. 942.
- Vinik, A. I.; Freeman, R., & Erbas, T. (2003). Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*, 2003. 26 (5): 1553-1579.

6.2. SEGUNDO ESTUDIO / SECOND STUDY. Aceptado para publicación en la Revista “Archivos de Medicina del Deporte”. / Accepted in the journal “Archivos de Medicina del Deporte”.

Estudio comparativo de los perfiles semanales de Creatín Kinasa, Urea y Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en remeros de élite españoles.

Week-long profile of Creatine Kinase, Urea and Heart Rate Variability in elite Spanish rowers. A comparative study.

Elena Sarabia Cachadiña; Blanca de la Cruz Torres; José Naranjo Orellana.

RESUMEN

Aunque ha sido demostrado que la fatiga deportiva puede ser detectada mediante parámetros bioquímicos como la Creatín Kinasa (CK) y la Urea, las últimas tendencias en el estudio del sobreentrenamiento deportivo apuestan por el rol del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) como indicador de estados de sobrecarga. El análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), se ha convertido en el método más empleado para determinar la implicación del SNA en estados de sobreentrenamiento, estados de fatiga y asimilación de cargas de trabajo. En un intento de comparar ambas metodologías, el objetivo de esta investigación fue examinar la relación entre parámetros de VFC y perfiles de CK y Urea (P-CK/U). En este estudio participaron 11 remeros del equipo nacional sub 23 masculino español, los cuales fueron sometidos durante 5 días consecutivos en periodo competitivo a un análisis basado en mediciones de P-CK/U y VFC durante la fase de sueño. No se hallaron correlaciones significativas entre P-CK/U y parámetros de VFC; sin embargo los parámetros de VFC correlacionaron entre sí. Aun así, el perfil de CK y los parámetros de VFC mostraron una clara relación cualitativa. La Urea se mantuvo estable durante todo el estudio mientras la CK y los parámetros de VFC oscilaron. Las correlaciones encontradas entre parámetros de VFC apuntan que en futuros estudios no sería necesario utilizarlos todos. La relación cualitativa encontrada entre parámetros de VFC y el perfil de CK sugiere que la actividad parasimpática puede aumentar al mismo tiempo que lo hacen las cargas de trabajo si dichas cargas de trabajo son recuperadas por el deportista.

Palabras clave: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Creatín Kinasa, Urea.

SUMMARY

It is known that exercise fatigue can be detected through biochemical markers as Creatine Kinase (CK) and Urea; but recently, several studies have demonstrated that the Autonomic Nervous System (ANS) behaviour could be also an important indicator of overtraining and fatigue. Heart Rate Variability (HRV) analysis, has currently become the main tool for the assessment of ANS implication in overtraining syndrome, fatigue and training load quantification. In order to compare both methods, the aim of the study was to examine the relationship between HRV parameters and CK and Urea profiles (CK/U-P). The study comprised 11 Under 23 male rowers of the Spanish National Team, which underwent during 5 consecutive days in competitive season, an analysis of CK/U-P and sleeping HRV during the night. The present research did not find significant correlations between CK/U-P and HRV parameters; but did find correlations among HRV parameters. The study also showed a clear qualitative association between CK profile and HRV parameters. Urea profile was steady during the whole study but HRV parameters and CK profile oscillated. The correlations among HRV parameters suggest that for future studies the calculation of all HRV domains could not be necessary. The qualitative correlation between HRV parameters and CK profile might indicate that higher training loads may be related to higher parasympathetic activity if the athletes recover after the training.

Key words: Heart rate variability, Creatine Kinase, Urea.

INTRODUCCIÓN

El sobreentrenamiento es un estado que se alcanza cuando el organismo no es capaz de asimilar las cargas de trabajo a las que se ve sometido, siendo necesario un tiempo de recuperación que será mayor o menor en función del grado de sobreentrenamiento que se haya alcanzado (1).

Son múltiples los estudios que se han realizado acerca de este tema. Algunos de estos estudios han utilizado parámetros bioquímicos como la Creatín Kinasa (CK) (2, 3) y la Urea (2, 4) para determinar efectos del entrenamiento tanto a corto plazo (CK), como a largo plazo (Urea) aunque existen autores que dudan de la efectividad de estos dos parámetros aislados y afirman la necesidad de indagar más en este tema añadiendo otro tipo de herramientas (5). Otros estudios se basan en cuestionarios mediante los cuales se miden tanto la percepción subjetiva del sujeto, como la calidad del sueño u otros factores que puedan verse alterados con el sobreentrenamiento y la fatiga (6).

En la actualidad, el estudio de la fase de sueño se ha convertido en un factor determinante para la detección de estados de fatiga, así como para cuantificar la asimilación de las cargas tras un entrenamiento. Pero la fase de sueño en sí de forma descriptiva sigue siendo un parámetro subjetivo. Debido a que el sobreentrenamiento y la fatiga conllevan cambios en la modulación del sistema nervioso autónomo (SNA) se está comenzando a integrar el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), como herramienta fundamental para la detección de estados de sobreentrenamiento y fatiga (7-13).

El análisis de la VFC es un método no invasivo que refleja el funcionamiento del SNA a través del estudio de las oscilaciones temporales entre cada latido cardíaco.

El SNA es la parte del sistema nervioso que se encarga de realizar aquellas funciones que son de carácter involuntario. A su vez el SNA está compuesto por dos sistemas: el simpático y el parasimpático (14). La actividad simpática provoca excitación cardíaca, vasoconstricción, disminución de la función gastrointestinal y constricción de esfínteres entre otros, siendo pues el sistema simpático el encargado de liderar todas aquellas funciones relacionadas con algún tipo de mecanismo de estrés. Por otro lado, la actividad parasimpática provoca la respuesta opuesta a la simpática, por lo que el sistema nervioso parasimpático es aquel que predomina en situaciones de relajación. Las dos ramas del SNA deben estar en continuo equilibrio, pudiéndose ver éste alterado por estados patológicos y/o anómalos tanto físicos como psíquicos (15).

Para poder investigar el SNA se puede utilizar un método no invasivo basado en el análisis de la variabilidad de la frecuencia (16). El protocolo que rige el análisis de la VFC fue probado por las Sociedades Europea y Americana de Cardiología en 1996 (14) enumerando tres formas distintas de medir la VFC. Por un lado este análisis se puede llevar a cabo calculando las variaciones en el tiempo que se producen entre latidos (17) (18, 19), lo cual sería un análisis en función del dominio del tiempo; basado en cálculos matemáticos a través de fórmulas que nos indican cuánto varía el tiempo que existe entre un latido y otro, es decir, con cuánta variabilidad late el corazón. Para la obtención de parámetros de la VFC en función del dominio del tiempo, existen diversos parámetros como la RMSSD (“raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos RR adyacentes”), la SDRR (“desviación estándar de todos los intervalos RR”), o la PRR50 (“número de pares de intervalos RR que difieren más de 50 ms en el registro, y divididos por el número total de intervalos RR) (15). Por otro lado,

se puede realizar un análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia, mediante el cual a partir de los intervalos RR del electrocardiograma (ECG), y utilizando la transformada de Fourier (14) se pueden analizar dos parámetros: la banda de alta frecuencia (AF) -relacionada con actividad parasimpática principalmente- y la banda de baja frecuencia (BF) -relacionada con actividad simpática y algo de parasimpática- (14, 20, 21). Y por último, existe un análisis que estudia la VFC de forma no lineal y dentro del cual se calcula el diagrama de Poincaré entre otros, el cual nos proporciona una nube de puntos con forma elíptica cuyo eje transversal (SD1) es directamente proporcional al sistema parasimpático y cuyo eje longitudinal (SD2) es inversamente proporcional al sistema simpático (14).

Así pues, debido a que parece existir una evidente implicación de la VFC en la fatiga deportiva; el objetivo de este estudio fue examinar la relación entre parámetros de VFC y perfiles de CK y Urea (P-CK/U) en remeros de élite.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio consistió en un seguimiento de VFC y perfiles de CK y Urea durante 5 días consecutivos en 11 remeros del equipo nacional español Sub 23 masculino ($19,9 \pm 1,2$ años de edad; $188 \pm 5,2$ cm de talla, y $85,6 \pm 4,5$ kg de peso) dos semanas antes de una regata internacional. El único criterio de inclusión fue estar convocado para dicha regata. La Real Federación Española de Remo firmó el consentimiento para la realización de dicho estudio.

Durante el tiempo que duró el estudio los sujetos entrenaron cada día dentro de lo previsto en su programa, el cual incluyó para los días 1, 3 y 5 un entrenamiento de remo en el agua de 8 a 10 horas, un entrenamiento de fuerza de 11:30 a 13 horas y un entrenamiento continuo extensivo en tierra de 18 a

19:30 horas. En los días 2 y 5 se realizó un entrenamiento de remo en agua de 8 a 10 horas, un entrenamiento continuo extensivo en tierra de 11:30 a 13 horas y un entrenamiento más de remo en agua de 18 a 19:30 horas. Los sujetos cenaron cada día a las 21 horas. La duración de la fase de sueño fue de 8 horas durante los cinco días de estudio.

Para el análisis de la VFC se realizaron monitorizaciones cardíacas en fase de sueño durante 5 noches consecutivas. De cada noche, se tomó sólo la hora de mayor relajación de cada uno de los sujetos, la cual fue obtenida a través del programa Firstbeat Health, Firstbeat Technologies (Jyväskylä, Finlandia). Los intervalos RR fueron recogidos mediante el Monitor de intervalos RR Firstbeat Bodyguard, Firstbeat Technologies (Jyväskylä, Finlandia) y analizados por el Programa Firstbeat Health de Firstbeat Technologies (Jyväskylä, Finlandia). El cálculo de parámetros de VFC se basó en la RMSSD como representación del dominio del tiempo, en la AF (calculada en un rango de 0,15-1 Hz) y la BF (calculada en un rango de 0,04-0,15 Hz) en representación del dominio de la frecuencia, y en los ejes SD1 y el SD2 del diagrama de Poincaré como métodos no lineales.

Tras cada noche monitorizada, se extrajeron en ayunas (entre las 7:30 y las 8 de la mañana) muestras sanguíneas capilares para el análisis de P-CK/U. Analizador Reflotrón, (Roche, Madrid, España).

Para el análisis estadístico se utilizó el método no paramétrico de análisis de correlaciones de Spearman, Spss v.18 para Windows, mediante el cual se hallaron las correlaciones entre P-CK/U y parámetros de VFC para cada uno de los días y para todos los días en conjunto.

RESULTADOS

No se hallaron correlaciones válidas entre P-CK/U y parámetros de VFC, pero se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre los parámetros de VFC (tabla 1).

TABLA 1. Correlaciones significativas y coeficientes de correlación (CC) de los parámetros de VFC analizados.

| TABLA 1 ANÁLISIS DE CORRELACIONES ENTRE PARÁMETROS DE VFC | | | | |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| BF | RMSSD; CC=(0,440)** | AF; CC=(0,440)** | SD1; CC=(0,518)** | SD2; CC=(0,752)** |
| AF | BF; CC=(0,440)** | RMSSD; CC=(0,906)** | SD1; CC=(0,960)** | SD2; CC=(0,728)** |
| RMSSD | BF; CC=(0,440)** | AF; CC=(0,906)** | SD1; CC=(0,931)** | SD2; CC=(0,700)** |
| SD1 | BF; CC=(0,518)** | AF; CC=(0,960)** | RMSSD; CC=(0,931)** | SD2; CC=(0,748)** |
| SD2 | BF; CC=(0,752)** | AF; CC=(0,728)** | RMSSD; CC=(0,700)** | SD1; CC=(0,748)** |

El perfil de CK y los parámetros de VFC mostraron una relación cualitativa de tendencia ascendente durante todo el estudio, exceptuando el segundo día donde la CK sufrió una disminución de sus valores (figuras 1-3).

FIGURA 1. Ilustración cualitativa de los perfiles de CK y RMSSD durante todo el estudio.

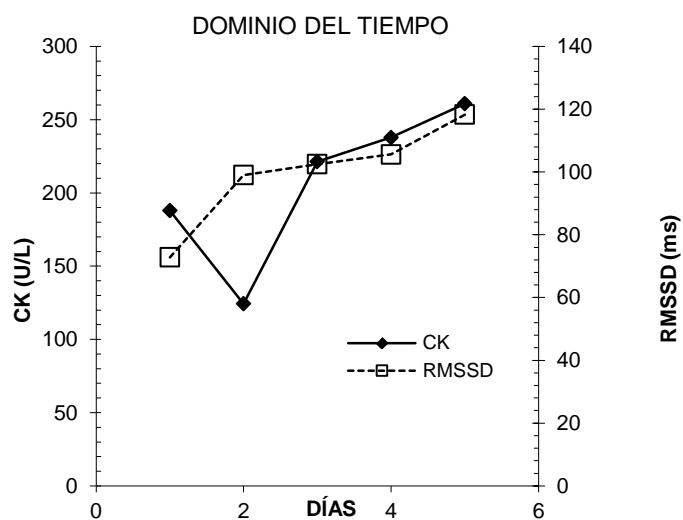


FIGURA 2. Representación cualitativa del perfil de CK y de la evolución de los ejes SD1 y SD2 del diagrama de Poincaré durante todo el estudio.

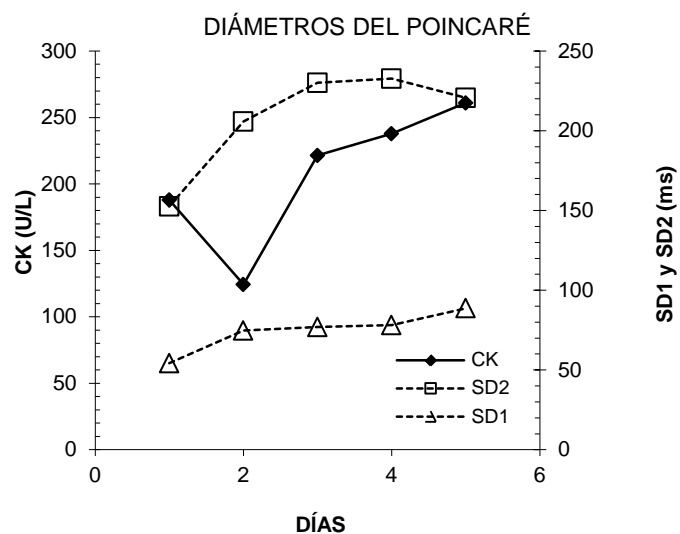
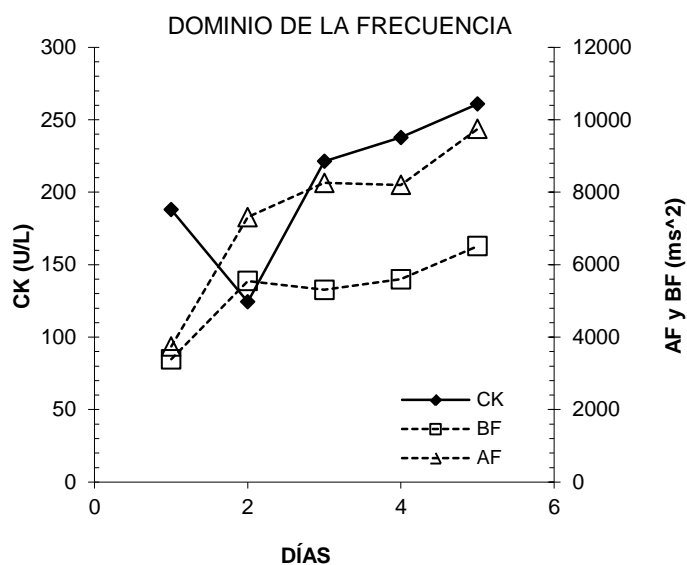


FIGURA 3: Evoluciones cualitativas de los parámetros del dominio de la frecuencia BF y AF y del perfil de CK durante los cinco días de estudio.



La urea se mantuvo estable durante los días de medición, mientras la CK y los parámetros de VFC mostraron oscilaciones (tablas 2 y 3; figura 4).

TABLA 2. Evolución cuantitativa de los perfiles de CK y Urea durante los 5 días de estudio.

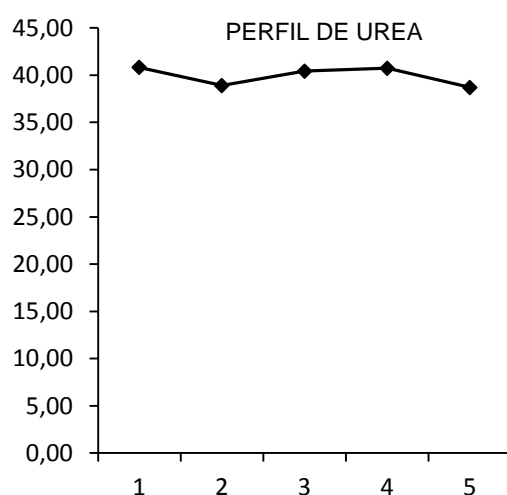
| TABLA 2 PERFILES DE CK Y UREA | | | | |
|-------------------------------|----------|--------|--------------|------|
| DÍA | CK (U/L) | | UREA (mg/dl) | |
| | Media | DE | Media | DE |
| 1 | 187,97 | 75,31 | 40,82 | 4,85 |
| 2 | 124,37 | 47,92 | 38,90 | 5,93 |
| 3 | 221,36 | 72,40 | 40,43 | 7,04 |
| 4 | 237,82 | 92,46 | 40,73 | 4,45 |
| 5 | 260,96 | 131,66 | 38,70 | 6,41 |

DE: desviación estándar.

TABLA 3. Representación cuantitativa de los parámetros de VFC durante las cinco mediciones.

| TABLA 3 PARÁMETROS DE VFC | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | BF | | AF | | RMSSD | | SD1 | | SD2 | |
| | Media | DE | Media | DE | Media | DE | Media | DE | Media | DE |
| 1 | 3389 | 900 | 3743 | 812 | 72,8 | 11,6 | 54,2 | 3,7 | 152,6 | 27,1 |
| 2 | 5552 | 2723 | 7312 | 3207 | 99 | 22,5 | 74,7 | 17,6 | 205,8 | 48,5 |
| 3 | 5309 | 2008 | 8259 | 3949 | 102,5 | 24,1 | 76,9 | 16,6 | 230,1 | 71 |
| 4 | 5599 | 3231 | 8199 | 3756 | 105,6 | 23 | 78,1 | 18,1 | 232,7 | 64,2 |
| 5 | 6514 | 3496 | 9746 | 4550 | 118,3 | 32,5 | 88,6 | 21 | 220,6 | 42 |

FIGURA 4. Evolución descriptiva del perfil de Urea durante los cinco días de estudio.



DISCUSIÓN

El presente estudio no encontró ninguna correlación estadísticamente válida entre parámetros de VFC y P-CK/U, por lo que en este caso el análisis de la VFC no fue validado como una herramienta que pudiera sustituir las mediciones de P-CK/U. Aunque estudios recientes han demostrado la utilidad del análisis de la VFC como herramienta para el control del entrenamiento, la fatiga y el

sobreentrenamiento; cabe destacar que ninguno de estos estudios ha utilizado como variable comparativa P-CK/U, sino que han empleado escalas subjetivas o medidas estandarizadas para el diagnóstico de un estado de sobreentrenamiento deportivo (7- 11).

Respecto al comportamiento de P-CK/U, habría que resaltar que mientras la CK estuvo sujeta a cambios, la Urea mostró un perfil completamente plano. Los parámetros de VFC al igual que el perfil de CK oscilaron durante todo el estudio, llegando incluso a correlacionar cualitativamente entre ellos. De este modo, el perfil de CK tuvo una tendencia incremental durante todo el estudio, exceptuando el segundo día, donde los niveles disminuyeron repentinamente. Esa caída en los niveles de CK coincidió con un aumento acusado de todos los parámetros de VFC, lo cual significaría que a menores niveles de CK, y por tanto menores cargas de entrenamiento, mayores parámetros de VFC. Cabe destacar que la tendencia para dichos parámetros de VFC fue de ascenso durante todo el estudio, exceptuando el SD2 que descendió el último día.

Por tanto, parece ser que los sujetos experimentaron un incremento progresivo en las cargas de trabajo lo cual generó una respuesta aguda reflejada por los niveles de CK, pero sin carácter acumulativo, puesto que la Urea se mantuvo sin cambios. Además, el hecho de que los parámetros de VFC que representan actividad parasimpática aumentaran junto con la CK, podría significar que con el aumento progresivo de las cargas, la actividad parasimpática fue aumentando en la fase de sueño posterior a cada carga. Estos resultados estarían en consonancia con los hallados por otros estudios, donde parece ser que el ejercicio vigoroso *per se* no afecta a la VFC en la fase de sueño posterior a éste (8) así como la percepción subjetiva del estrés tampoco (9). Asimismo,

existen casos en los que un cúmulo elevado de cargas en lugar de provocar un incremento de la actividad simpática (11) provoca en el organismo el efecto contrario, llegando a un estado de desequilibrio simpátovagal con exceso de actividad parasimpática (10). Por otro lado, se ha demostrado que para estados breves de sobreentrenamiento no se llegan a apreciar cambios en los parámetros de VFC (13). De todos modos, en este estudio todo apunta a que debido a los valores de CK, Urea y VFC hallados, los sujetos no se encontraban en un cuadro de sobreentrenamiento o fatiga, por lo que el aumento de la actividad parasimpática conjuntamente con el aumento de la CK podría indicar que los sujetos respondieron con una actividad parasimpática mayor cuanto mayores fueron las cargas, ayudando esto a su recuperación.

Cabe destacar la importancia de los resultados obtenidos del análisis correlacional entre parámetros de VFC, donde todos los parámetros correlacionaron con todos en un valor de $p \leq 0,01$. Este hallazgo se vio reforzado mediante el análisis cualitativo realizado en este estudio, en el que quedó reflejado cómo los perfiles semanales de RMSSD, SD1, AF y BF describieron curvas similares, quedando sólo el SD2 apartado de este patrón. Esto significaría que para posteriores estudios tanto la RMSSD como el SD1, la AF y la BF podrían ser utilizados indistintamente. Esta afirmación se ve reforzada por las guías de análisis de VFC en lo que a RMSSD, SD1 y AF respecta, representando todos estos parámetros actividad parasimpática (13). En este estudio, la BF describió una curva exactamente igual a la del resto de parámetros indicadores de actividad parasimpática, por lo que se podría pensar tal y como se ha mostrado por parte de otros investigadores (18), que la BF podría reflejar actividad principalmente parasimpática aunque en las guías se resalte su componente simpático (13).

En resumen, se podría concluir que aunque no exista una relación directa entre P-CK/U y parámetros de VFC, ambos pueden ser indicadores de un mismo fenómeno. Además, la relación cualitativa encontrada entre los parámetros de VFC y el perfil de CK sugiere que la actividad parasimpática puede aumentar al mismo tiempo que lo hacen las cargas de trabajo si dichas cargas de trabajo son recuperadas por el deportista. Asimismo, las correlaciones encontradas entre los parámetros de VFC apuntan que en futuros estudios no sería necesario utilizarlos todos.

LIMITACIONES

Las principales limitaciones para la realización de este estudio fueron la escasa muestra, de sólo 11 remeros, y la pérdida de algunos datos durante la fase experimental, lo cual provocó que en lugar de 55 mediciones de VFC, se realizaran sólo 36. Para posteriores estudios se recomienda utilizar una mayor muestra en un intento de hallar las correlaciones entre P-CK/U y VFC que no se encontraron en este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Al Centro Andaluz de Medicina del Deporte por su disponibilidad tanto en instalaciones como en personal para poder llevar a cabo este estudio. A los técnicos de la Federación Española de Remo Julen Erauzkin, David Cifuentes y Francisco Sarabia por su plena colaboración e interés en este trabajo. A los remeros del Equipo Nacional Sub 23 agradecerles su colaboración e interés por el estudio y por ese tiempo tan valioso que nos dedicaron. Y por último un

agradecimiento más a la compañía finlandesa Firstbeat Technologies Oy por proporcionar material para poder llevar a cabo esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MacKinnon LT. Special Feature for the Olympics: Effects of Exercise on the Immune System. *Immunology and Cell Biology* 2000; 78: 502–509.
2. Clemente Suárez V, Ed B, Navarro Valdivielso F, González Ravé JM. Changes in biochemical parameters after a 20-hour ultra-endurance kayak and cycling event *International SportMed Journal* 2011; 12(1):1-6.
3. da Silva DP, Curty VM, Areas JM, Souza SC, Hackney AC, Machado M. Comparison of Delorme with Oxford resistance training techniques: effects of training on muscle damage markers. *Biol Sport* 2010; 27: 77-81.
4. Matsin T, Magi T, Alaver M, Viru A. Possibility of monitoring training and recovery in different conditions of endurance exercise. *Coaching & Sport Science Journal* 1997; 2 (2):18-24.
5. Urhausen A, Kindermann W. Diagnosis of overtraining: what tools do we have? *Sports Med* 2002; 32 (2): 95-102.
6. Suay F. Indicadores psicológicos de sobreentrenamiento. *Revista de Psicología del Deporte* 2003; 1: 6-7.
7. Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Cappelle S, Henriët MT, Wolf JP, Rouillon JD, Regnard. Decrease in heart rate variability with overtraining: assessment by the Poincaré plot analysis. *J.Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24 (1): 10-8.
8. Myllymäki T, Kyröläinen H, Savolainen K, Hokka L, Jakonen R, Juuti T, Martinmäki K, Kaartinen J, Kinnunen ML, Rusko H. Effects of vigorous late-

- night exercise on sleep quality and cardiac autonomic activity. *J Sleep Res* 2010; 2:146-53.
9. Hynynen E, Konttinen N, Kinnunen U, Kyröläinen H, Rusko H. The incidence of stress symptoms and heart rate variability during sleep and orthostatic test. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111(5):733-41.
 10. Hedelin R, Wiklund U, Bjerle P, Henriksson-Larsén K. Cardiac autonomic imbalance in an overtrained athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (9): 1531-3.
 11. Baumert M, Brechtel L, Lock J, Hermsdorf M, Wolff R, Baier V, Voss A. Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in overtrained athletes. *Clin J Sport Med* 2006; 16 (5): 412-7.
 12. Pichot V, Roche F, Gaspoz JM, Enjolras F, Antoniadis A, Minini P, Costes F, Busso T, Lacour JR, Barthélémy JC. Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(10): 1729-173.
 13. Hedelin R, Kenttä G, Wiklund U, Bjerle P, Henriksson-Larsén K. Short-term overtraining: effects on performance, circulatory responses, and heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (8): 1480-1484.
 14. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. American Heart Association. *European Heart Journal* 1996; 17: 354-381.
 15. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine* 2003; 33 (12): 889-919.

16. Leicht AS, Hirning DA, Allen GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Experimental Physiology* 2003; 88 (3): 441-446.
17. Gallo JA, Farbiarz J, Álvarez DL. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Iatreia* 1999; 12 (2): 61-71.
18. Cabrera Rojo I, Cabrera Santos A, Gallardo Montes de Oca G. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el joven normal. *Rev Cubana Invest Biomédica* 1997; 16 (2): 98-103.
19. Dewey F. Novel predictor of prognosis from exercise stress testing: Heart rate variability response to the exercise treadmill test. *Am Heart J* 2007; 153: 281-288.
20. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90: 317-325.
21. Singer DH. High heart rate variability, marker of healthy longevity. *Am J Cardiol* 2010; 106 (6): 910.

6.3. TERCER ESTUDIO / THIRD STUDY (enviado al “European Journal of Physical Rehabilitation Medicine”. Registrado bajo la referencia “Eur J Phys Rehabil Med-2904”. / *Submitted to the “European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine”. Registered under number “Eur J Phys Rehabil Med-2904”.*

Heart Rate Variability and Phantom Pain in Amputees: application of Linear and Non Linear Methods.

E. Sarabia Cachadiña, P. Granados García, S. Tonon Da Luz, R. Goya Esteban, Ó. Barquero Pérez, J. Naranjo Orellana, F. J. Berral de la Rosa.

ABSTRACT

Background. Phantom Limb Pain (PLP) is a phenomenon that may appear among the population who has suffered an amputation. Some studies reveal that 70% of amputees experience phantom limb pain years after the amputation. There is a lack of scientific evidences about the cause for this event. It has been hypothesized that the Autonomic Nervous System (ANS) could be involved in the mechanism that triggers PLP; but this hypothesis remains still unclear. *Aim.* The aim of the study was to correlate the ANS function, through Heart Rate Variability (HRV) analysis, to PLP in adult male amputees. *Design.* The study contributed with a cross sectional descriptive approach about HRV state in amputees. *Setting.* All measurements occurred in laboratory conditions following the recommendations for HRV data acquisition. A heart monitor (Firstbeat Bodyguard; Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä, Finland) recorded all R-R intervals in a rate of one millisecond. A software (Firstbeat Health, Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä, Finland) calculated HRV linear parameters. Non linear indexes for HRV were calculated following the guidelines exposed in the literature. *Methods.* All subjects underwent 10 minutes of resting HRV analysis for the assessment of ANS function. *Population.* The study comprised 35 male amputees, reporting 27 of them PLP often or even always, while 8 remained painless. *Results.* The study did not find correlations between HRV parameters and PLP. Most of the subjects showed decreased values in linear parameters of HRV while non linear values remained normal. *Conclusion:* HRV is not implicated in PLP. Linear and non linear methods for HRV analysis might reflect different physiological phenomena; while linear values place amputees at cardiovascular risk state non linear values remain under normality. *Clinical rehabilitation impact.* It is already exposed in the literature

that amputees may develop cardiovascular complications. Those studies attend to anthropometric factors or metabolic profiles. The present study strengthens this approach from a physiological point of view, which reports that physical activity level or type of amputation are independent of HRV results. In order to improve amputees' quality of life, it is highly recommendable to include HRV analysis in clinical rehabilitation programs.

Key words: phantom pain, autonomic nervous system, heart rate variability, amputees.

INTRODUCTION

A large percentage of people who have suffered an amputation report a persisting sensory awareness of the cut off part. It is called Phantom Limb (PL) and is usually described as having a tingling or numb quality. In case that PL sensation is surrounded by pain, it is called Phantom Limb Pain (PLP) which might affect more than 70% of amputated population (1).

The causes which provoke PLP are still unclear. The literature comprises several reasons for developing PLP but none of those seems to be feasible by itself. Some authors are in favour of explaining this phenomenon by different aetiological mechanisms (1,2). In addition, although there is an intent of providing drugs for attenuating PLP symptoms, less than 10% of the patients are helped (1). However, among all the causes which have been hypothesized as trigger of PLP, there is one associated to Autonomic Nervous System (1,3,4).

The Autonomic Nervous System (ANS) is composed by two different branches: sympathetic and parasympathetic. Sympathetic activity has been the target of several studies which have examined whether ANS is implicated in PLP.

Some of those studies have found abnormalities in sympathetic function even in painless subjects (4), but this finding has not brought the solution for PLP.

Attending to what is exposed in the literature, there is a lack of publications about Heart Rate Variability (HRV) as a marker of ANS state in amputees. Perhaps, this combination could help for a better understanding of the mechanisms involved in PLP.

HRV analysis is a non-invasive tool based on the calculation of time variations along consecutive heartbeats. It reflects cardiovascular (CV) responses to autonomic activity (5,6,9-11) and to other physiological phenomena that are not originated in ANS. A reduced HRV is related to CV risk, being this issue target of several investigations (8,9,13). The present research applied linear and non linear methods for the analysis of HRV. Linear methods comprised frequency and time domain parameters. Frequency domain analysis included High Frequency Power (HF) and Low Frequency Power (LF). HF reflects solely parasympathetic nervous system activity, while LF is supposed to reflect sympathetic and parasympathetic activity. Due to in the literature the role of the LF is not well defined, its implication in the ANS is still controversial (7,9,12,13). For time domain analysis, the study selected the RMSSD (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent RR) which represents parasympathetic activity (13). On the other hand, the non linear analysis of HRV included two Fractal indexes and two indexes from the Theory of the Information or Entropy. Fractal indexes are based in the analysis of the fractal properties of the signal and are represented by two slopes: α_1 and α_2 . Normal values for fractal indexes must be close to 1. It is expected that in pathological states the signal loses its fractal component reflecting a loss of complexity of the system (14,15). SampEn and ACI are based

on the theory of the entropy, and both quantify the irregularities among time series of signals (16,17). Decreased SampEn values (below 1) must indicate physiological abnormalities whereas decreased values of ACI (around 0.30) mean normality (18).

Due to HRV analysis contributes with a physiological approach of ANS function, in order to find a mechanism that could be involved in PLP, the objective of this study was to explore HRV in amputees with and without PLP.

MATERIALS AND METHODS:

The present study recruited 35 Spanish male amputees from Spanish peninsular territory. The population was divided in two sub-groups: PLP group, where subjects who reported PLP were concentrated (27 subjects) and NO PLP group, where subjects who had never experienced PLP were included (8 subjects). (Further features of the population are in Table 1). All measurements occurred at laboratory conditions, with a temperature of 24 degrees, between 10 am to 6 pm, and in 3 different cities. Only one of those cities was located at sea level. The inclusion criteria for PLP subjects were: having at least one limb amputated, being adult and male, and to have experienced PLP often and close to the measurement day. For the group of NO PLP, the inclusion criteria were similar than for PLP group excepting that these subjects had never experienced PLP. The exclusion criteria were: to have a medication and/or a disease that would affect ANS function. All subjects signed an informed written consent and all processes for developing this research followed the Declaration of Helsinki.

| TABLE 1 | | | | | |
|-------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| POPULATION | | | | | |
| | SAMPLE | AGE mean \pm SD | BMI mean \pm SD | PA mean \pm SD (h/week) | AMPUTATION LEVEL |
| PLP | 27 | 48.1 \pm 12.8 | 27.7 \pm 4.1 | 1.8 \pm 3.7 | 1= 25.92% 2= 59.25% 3= 14.81% |
| NO PLP | 8 | 41.1 \pm 9.6 | 26.9 \pm 4.7 | 0.8 \pm 1.5 | 1=75% 2= 25% |
| TOTAL | 35 | 46.5 \pm 12.4 | 27.6 \pm 4.3 | 1.6 \pm 3.4 | 1= 37.14% 2= 51.42% 3= 11.42% |

AMPUTATION LEVEL: comprised 3 different degrees of amputation. Level 1: represented those subjects who had suffered either a transtibial or transradial amputation. Level 2: represented those subjects who had suffered a transfemoral amputation, or a shoulder or hip disarticulation, or two amputations of Level 1. Level 3: represented those subjects who had suffered an amputation of level 2 plus and amputation of Level 1 **PA:** represented the number of hours per week that subjects practiced physical activity. **SD:** standard deviation.

For performing HRV trials, the study applied the standard protocol for resting laboratory measurements (13), where all subjects laid down during 20 minutes in supine position without pillow or tilt and without prosthesis. The subjects underwent the trials 2 hours after the last meal; they also avoided the ingestion of stimulant substances and the practice of physical activity 24 hours prior testing.

A Heart Rate Monitor Firstbeat Bodyguard (Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä, Finland) recorded all RR intervals (while subjects were in supine position) and performed data pre-processing. This research selected the last 10 minutes of the recording for HRV analysis. For data post-processing there were two different pathways. On one hand, Firstbeat Health Software (Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä, Finland) calculated linear parameters of HRV: RMSSD, LF (ranged from 0.04-0.15 Hz) and HF (ranged from 0.15-1 Hz). On the other hand, from the RR intervals (provided by the Heart Rate Monitor), this

research calculated non linear parameters of HRV: SampEn, ACI, $\alpha 1$ and $\alpha 2$. All non linear parameters were calculated following the pathways that are described in the literature.

In order to clarify whether ANS is implicated in PLP, the study examined parasympathetic and sympathetic markers of HRV in PLP and in NO PLP groups. Because of the non normal distribution of the sample, the statistics analysis performed the non parametric test of Mann-Whitney. In addition, the study analyzed the correlations among all HRV parameters and the rest of variables of the study concentrating all subjects in the same group. Due the characteristics of the sample, the selected test for this purpose was Spearman Correlation Coefficient. The Statistical Package for the Social Sciences Software 319 (SPSS 18.0, SPSS Inc., Chicago, USA) performed all the statistical calculations.

RESULTS

The present study did not find differences between PLP and NO PLP. In both groups, RMSSD and HF were close to the border of the abnormality (normal values for RMSSD must be above 20 ms while normal values for HF must be above 1000 ms²). Nevertheless, LF was seriously decreased being normal values for this parameter above 1000 ms² (13) (Table 2). HRV outcomes were independent of PLP, number of amputations, physical activity time or location of the stump.

| TABLE 2 | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| HRV PARAMETERS | | | | | | | |
| | SampEn P= 0.564 | α1 (DFA) P= 0.825 | α 2 (DFA) P= 0.971 | ACI P=0.724 | RMSSD ms P= 0.572 | LF ms² P= 0.971 | HF ms² P= 0.778 |
| PLP | 1.26±0.33 | 1.19±0.26 | 0.97±0.16 | 0.31±0.12 | 23±13 | 30±25 | 780±646 |
| NO PLP | 1.31±0.34 | 1.20±0.25 | 0.92±0.12 | 0.24±0.14 | 26±23 | 31±27 | 1257±1855 |
| TOTAL | 1.27±0.33 | 1.19±0.25 | 0.96±0.15 | 0.30±0.13 | 24±15 | 30±25 | 889±1034 |

PLP: Phantom Limb Pain. **NO PLP:** no Phantom Limb Pain
P values represented in this table show the absence of significant differences among PLP and NO PLP groups.

However, some interesting results appeared from the analysis of correlations where LF power of HRV was the only parameter that did not correlated with the others (Table 3).

| TABLE 3 | | | SIGNIFICANT CORRELATIONS | |
|-----------------|--------------------|--|---------------------------------|--|
| SampEn | α1; r= -0,585** | | RMSSD; r= 0,336* | |
| α1 (DFA) | α2; r= 297* | | HF; r= -0,583** | |
| α2 (DFA) | RMSSD; r= -0,505** | | HF; r= -0,518** | |
| ACI | RMSSD; r= -0,297* | | HF; r= -0,419** | |
| RMSSD | α1; r= -0,604** | | HF; r= 0,961** | |

****** $P \leq 0.01$; ***** $P \leq 0.05$

DISCUSSION

The main finding of the present study was the absence of a linkage between phantom pain and HRV parameters. It means that ANS, represented by HRV parameters, is not implicated in this phenomenon. However, several papers report an abnormal sympathetic (1,3,5) and parasympathetic activity (19) in the stump region, even without reporting pain (4). Thereby, it seems that the pain is not a

conditioning factor for developing abnormalities in ANS function. Perhaps this finding is the key for understanding the outcomes of our study, because all subjects independently of suffering pain or not, showed decreased values in linear parameters of HRV, especially in LF (which is supposed to reflect sympathetic activity).

Regarding the characteristics of the amputation, it could be hypothesized that this aspect could determine the magnitude of HRV values, being possible that subjects at level 3 of amputation would have more reduced HRV parameters than those who are at level 1. In the present study, the number or location of amputations did not correlate to HRV, though some authors have related proximity and number of amputations to higher cardiovascular risk (20).

Lastly, there is one more aspect of this study which is difficult to solve. While linear parameters of HRV were decreased indicating cardiovascular risk, non linear values remained normal. In this case, is interesting to review what is written in the literature, appearing a large amount of papers which report cardiovascular risk factors in amputees (20-23). Thus, the linear outcomes of our study are supported by other investigations, which have estimated cardiovascular risk factors by different parameters than us.

For further clinical and rehabilitation interventions, we highly recommend the promotion of “CV Risk Prevention Programs” among amputee population. We also recommend the inclusion of HRV analysis and physical activity in these programs (24).

CONCLUSIONS

HRV is not implicated in PLP. Physical activity time, number of amputations, or the location of the stump, do not determine the magnitude of HRV parameters. Additionally, linear and non linear methods for HRV analysis might reflect different physiological phenomena; while linear values place amputees at cardiovascular risk state, non linear values remain normal.

In brief, having one amputation with or without phantom pain is reason enough for the drop of linear parameters of HRV.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank: Foundation Maphre-Spain, Spanish National Association of Amputees, University of Estado do Santa Katarina-Brazil, and University Pablo de Olavide-Spain for their collaboration and interest in this project. We also thank the Spanish Education Ministry for financing Óscar Barquero Pérez with a FPU (AP2009-1726) scholarship. We would like also to send a special acknowledgment to Cristina Blasco, Nacho Martínez and Míkel Zabala for their scientific contribution to this study. Lastly, we would like to thank Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä, (Finland) its unconditional support.

REFERENCES

1. Katz JJ. Psychophysical correlates of phantom limb experience. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1992;55(9):811-21.
2. Sherman RAR, Arena JGJ, Sherman CJC, Ernst JLJ. The mystery of phantom pain: growing evidence for psychophysiological mechanisms. Biofeedback Self 1989;14(4):267-80.

3. Harden RN, Gagnon CM, Gallizzi M, Khan AS, Newman D. Residual limbs of amputees are significantly cooler than contralateral intact limbs. *Pain Pract* 2008;8(5):342-7.
4. Fagius JJ, Nordin MM, Wall MM. Sympathetic nerve activity to amputated lower leg in humans. Evidence of altered skin vasoconstrictor discharge. *Pain* 2002;98(1-2):37-45.
5. Katz JJ. Psychophysiological contributions to phantom limbs. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 1992;37(5):282-98.
6. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine* 2003;33(12):889-919.
7. Leicht AS, Hirning DA, Allen GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Experimental Physiology*, 2003;88(3):441-6.
8. Ng F. Heart Rate Recovery in the Diagnosis of Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Computers in Cardiology* (2007);34:681-4.
9. Dewey F. Novel predictor of prognosis from exercise stress testing: Heart rate variability response to the exercise treadmill test. *Am Heart J* 2007;153:281-8.
10. Gallo JA, Farbiarz J, Álvarez DL. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Iatreia* 1999;1(2):61-71.
11. Cabrera I, Cabrera Santos A, Gallardo Montes de Oca G. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el joven normal. *Rev Cubana Invest Bioméd* 1997;16(2):98-103.
12. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 2003;90:317-25.

13. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1043-65.
14. Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* 2000;101(23):215-20.
15. Stanley HE. Scale invariance in the nonstationarity of human heart rate. *Physical Review Letters* 2001;87(16):168105-1-4.
16. Ferrario M, Signorini MG, Magenes G, Cerruti S. Comparison of entropy-based regularity estimators: Application to the fetal heart rate signal for the identification of fetal distress. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2006;53(1):119-25.
17. Caswell Schuckers SA, Raphisak P. Distinction of arrhythmias with the use of approximate entropy. *IEEE Computers in Cardiology* 1999;26:347-50.
18. García-González MA, Castro JR, Fernández-Chimeno M. A new index for the analysis of heart rate variability dynamics: characterization and application. *Physiological Measurement* 2003;24(4):819- 32.
19. Modan MM, Peles EE, Halkin HH, Nitzan HH, Azaria MM, Gitel SS, et al. Increased cardiovascular disease mortality rates in traumatic lower limb amputees. *Am J Cardiol* 1998 Nov 15;82(10):1242-47.
20. Naschitz JEJ, Lenger RR. Why traumatic leg amputees are at increased risk for cardiovascular diseases. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 2008;101(4):251-9.

21. Mozumdar AA, Roy SKSK. Somatotype of the individuals with lower extremity amputation and its association with cardiovascular risk. *Anthropologischer Anzeiger; Bericht über die biologisch-anthropologische Literatur* 2008;66(1):99-116.
22. Frugoli BA, Guion WK, Joyner BA, MacMillan JL. Cardiovascular Disease Risk Factors in an Amputee Population. *J P O* 2000;12(3):80-7.
23. Shahriar SHS, Masumi MM, Edjtehadi FF, Soroush MRM, Soveid MM, Mousavi BB. Cardiovascular risk factors among males with war-related bilateral lower limb amputation. *Mil Med* 2009;174(10):1108-12.
24. Korkmaz A. The Physiological Effects of Sports in Amputees. *Amputee Sports for Victims of Terrorism Centre of Excellence Defence Against Terrorism, Ankara, Turkey* (Ed.) IOS Press, 2007;31:48-64.

6.4 CUARTO STUDIO / FORTH STUDY (Enviado al “European Journal of Sports Science”. ID: TEJS-2012-0207 / *Submitted to the “European Journal of Sports Science”. ID: TEJS-2012-0207*)

Heart Rate Variability and Heart Rate Recovery in triathletes. Linear and non Linear Dynamics.

Elena Sarabia Cachadiña, Rebeca Goya Esteban, Óscar Barquero Pérez & José Naranjo Orellana.

ABSTRACT

Background. Heart Rate Variability (HRV) has been described as an activation-relaxation index. It comprises two main spectral components: High Frequency (HF) which is related to parasympathetic activity, and Low Frequency (LF) which is linked to sympathetic and parasympathetic branches of Autonomic Nervous System (ANS). Despite there is a large amount of papers supporting this theory, some authors disagree reporting that the role of HF and LF is still controversial. The aim of the study was to clarify the implication of HF and LF components in ANS function after an All-Out Exercise Test (AOET) in triathletes. **Methods.** Eight male amateur triathletes (age 32 ± 1.8) underwent HRV analysis before, during and after an AOET. The protocol included Heart Rate Recovery measurements (HRR) until 5 minutes after the AOET. The heart monitor Firstbeat Bodyguard (Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä, Finland) collected beat by beat data in a range of 1 millisecond. Firstbeat Health Software (Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä, Finland) performed time (RMSSD) and frequency (LF, HF) domain HRV analysis. Non linear parameters of HRV were calculated following the guidelines exposed in the literature. **Results.** LF measured during the first 2 minutes after the AOET (2-LF) correlated to: HRR at 2 minutes ($r = 0.899$; $P \leq 0.01$) at 3 minutes ($r = 0.886$; $P \leq 0.01$) and at 5 minutes ($r = 0.841$; $P \leq 0.05$), whereas HF did not correlate to HRR at all. **Conclusions.** 2-LF leads HR deceleration after maximal exercise, while recovery HF and RMSSD (which are supposed to reflect parasympathetic activity) remain outside of this phenomenon.

Keywords: Heart Rate Variability, Heart Rate Recovery, All Out-Exercise Test, Frequency Domain Analysis, Triathletes.

INTRODUCTION

HRV analysis is a non-invasive tool based on the calculation of time variations along consecutive heartbeats. It reflects cardiovascular (CV) responses to autonomic activity (Katz, 1992; Aubert, Seps, & Beckers, 2003; Dewey, 2007; I Cabrera, A Cabrera, & Gallardo, 1997) and to other physiological phenomena that are not originated in Autonomic Nervous System (ANS). This research focused in both linear and non linear methods for HRV analysis. On one hand, linear methods comprise frequency and time domain analysis. Frequency domain analysis includes two main spectral components: High Frequency Power (HF) and Low Frequency Power (LF). HF reflects solely parasympathetic nervous system activity, while LF is supposed to reflect sympathetic and parasympathetic activity. Due to in the literature the role of LF is not well defined, its implication in the ANS is still controversial (Leicht, Hirning, & Allen, 2003; Dewey, 2007; Perini & Veicsteinas, 2003; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Time domain methods assess HRV through mathematical calculations. This study selected only one time domain parameter, RMSSD (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent RR) which represents parasympathetic activity (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). On the other hand, from non linear methods this study chose two Fractal indexes (α_1 and α_2) and two indexes from the Theory of the Information or Entropy (SampEn and ACI). Fractal indexes are based in the analysis of the fractal properties of the signal and are represented by two slopes: α_1 and α_2 . It is expected that in pathological states the signal loses its fractal component reflecting a loss of complexity of the system

(Goldberger et al. 2000; Stanley, 2001). SampEn and ACI are based on the theory of the entropy, and both quantify the irregularities among time series of signals (Ferrario, Signiorini, Magenes, & Cerruti, 2006; Caswell, Schuckers, & Raphisak, 1999). Decreased SampEn values must indicate physiological abnormalities while decreased values of ACI mean normality (García-González, Castro, & Fernández-Chimeno, 2003).

Although HRV analysis has been researched along decades, there is still some controversy about the physiological role of frequency domain parameters. In order to clarify this matter, some studies have linked HRV to Heart Rate Recovery (HRR), on the basis that an increased HRR is associated to a positive cardiovascular state while a decreased HRR is a cardiovascular risk predictor (Cabrera et al. 1997).

Thus, some authors have not found any relationship between HRV and early HRR (Antelmi et al. 2008) whereas other studies have found a linkage, but comparing early HRR to basal HRV rather than to recovery HRV measurements (Evrengul et al. 2006). Moreover, some authors have investigated later than 5 minutes HRR, somehow losing the fast component of the recovery (M Javorka, Zila, Balhárek, & K Javorka, 2002). Nevertheless, there is one study performed by Dewey (2007) where early HRR and post-exercise HRV, were measured. In that study, LF component related to Heart Rate (HR) deceleration whereas HF component was associated to cardiovascular risk factors in cardiac patients. These results are in the same line as Cachadiña et al. (2009) where a post-exercise LF leaded HR deceleration while post-exercise HF was related to CV risk factors in type 1 diabetes patients.

Due to there is no agreement about the implication of HRV parameters in early HRR; and because of the finding of a linkage between HRV and HRR could contribute to clarify the role of LF and HF components, the aim of the present study was to correlate linear and non linear variables of HRV to early HRR after and All Out exercise testing (AOET) in triathletes.

METHODS

This study recruited eight Spanish male triathletes from Seville Metropolitan Area (Table 1). All subjects followed the recommendations for HRV data acquisition, avoiding the use of stimulant substances the day of the trial, having the last meal at least two hours before performing the test, and not exercising the day before testing. Inclusion criteria were: to be male and amateur triathlete, not having any disease or medication that could affect the outcomes, to train more than ten hours per week, and to be competing actively in amateur circuits. During the trials, the laboratory temperature was 23 Celsius degrees and there was absolute silence for resting and recovery HRV recordings. All measurements of the study were performed while subjects were seated on a cycle ergometer.

The design of the study was approved by the Ethical Committee of the University Pablo de Olavide, Seville (Spain), which follows the ethical principles of the Declaration of Helsinki. All participants signed an informed written consent.

TABLE 1 **CHARACTERISTICS OF THE POPULATION**

| SAMPLE | AGE | WEIGHT | HEIGHT | BMI* | VO_{2max} | HR_{max} | W_{max} |
|---------------|------------|---------------|---------------|-------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------|
| 8 | 32±1.8 | 79±6 | 180±7 | 24±1 | 46±5 (ml·kg·min ⁻¹) | 184±6 | 349±22 |

*In this table are exposed all the significant characteristics of the population. *BMI(body mass index)*

The protocol included 5 minutes of resting measurements for providing HRV basal data. After finishing resting measurements, subjects started cycling an incremental exercise test which comprised 4 phases of 4 minutes. For the first 3 phases, subjects cycled at 50 rpm with 1, 2 and 3 Kp of load respectively. The last part of the test was the denominated “All Out”, where subjects cycled as faster as they could with 5 Kp of load during 4 minutes. The purpose of this exercise test was the achievement of maximal exercise capacity. During the All Out step, the study collected data in order to analyse HRV. The exercise test was followed by 5 minutes of recovery, remaining subjects still seated on the cycle ergometer but not cycling. This period included 3 parts which provided data for HRV and HRR analysis. Specifically, the study calculated HRR and HRV at 2, 3 and 5 minutes of the recovery time.

The data post-processing ranged LF at 0.04-0.15 Hz, whereas HF at 0.15-1 Hz. For HRR calculation, the study performed ($HRR = HR_{max} - HR_{min}$), where HR_{max} was the HR average from the last 5 seconds of the AOET, and HR_{min} was the HR average from the last 5 seconds of the recovery time (Table 2).

TABLE 2 **DESCRIPTION OF THE PROTOCOL**

| REST | ALL OUT | RECOVERY 2' | RECOVERY 3' | RECOVERY 5' |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| HRV | HRV | HRV AND HRR | HRV AND HRR | HRV AND HRR |
| PRE-RMSSD | AO-RMSSD | 2-RMSSD | 3-RMSSD | 5-RMSSD |
| PRE-LF | AO-LF | 2-LF | 3-LF | 5-LF |
| PRE-HF | AO-HF | 2-HF | 3-HF | 5-HF |
| PRE-SampEn | AO-SampEn | 2-SampEn | 3-SampEn | 5-SampEn |
| PRE- α 1 | AO- α 1 | 2- α 1 | 3- α 1 | 5- α 1 |
| PRE- α 2 | AO- α 2 | 2- α 2 | 3- α 2 | 5- α 2 |
| PRE-ACI | AO-ACI | 2-ACI 2-HRR | 3-ACI 3-HRR | 5-ACI 5-HRR |

This table illustrates the protocol and the measured variables in each part

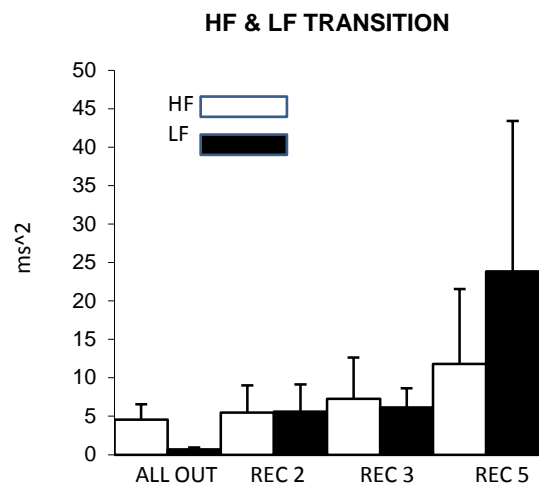
The heart monitor Firstbeat Bodyguard (Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä, Finland) collected beat by beat data in a range of 1 millisecond, performing all the pre-processing of the signal. Firstbeat Health Software (Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä, Finland) assessed RMSSD, LF and HF. Following the guides that are described in the literature, this research calculated non linear parameters of HRV from the RR intervals provided by Firstbeat Bodyguard (Firstbeat Technologies Oy, Jyväskylä, Finland). A gas analyser Breezesuite CPX (MedGraphics, St Paul, Minnesota, USA) provided VO_{2max} outcomes.

For examining the outcomes, the Spearman Correlation Coefficient calculated the correlations among all HRV and HRR parameters. In addition, in order to compare all the variables in every section of the protocol; the study performed Kruskal-Wallis H test. The Statistical Package for the Social Sciences Software 319 (SPSS version 18.0, SPSS Inc., Chicago, USA) performed the whole statistical analysis.

RESULTS

2-LF correlated to 2-HRR ($P \leq 0.01$, $r = 0.899$); 3-HRR ($P \leq 0.01$, $r = 0.886$) and 5-HRR ($P \leq 0.05$, $r = 0.841$). Non linear parameters of HRV did not relate to HR deceleration during recovery, excepting 5-Sampen which related to 5-HRR ($P \leq 0.05$, $r = 0.627$). In addition, LF almost disappeared during the exercise peak, increasing rapidly from the beginning of the recovery; whereas HF did not oscillate significantly from the exercise peak until the end of the recovery (Figure 1 and Table 3).

FIGURE 1



This figure shows the evolution of HF and LF from the ALL OUT phase until the end of the recovery

| TABLE 3 PARAMETERS OF THE STUDY | | |
|--|------------|-------------|
| BLOCK | VARIABLE | MEAN±S |
| PRE | PRE-RMSSD | 43 ± 25 |
| | PRE-HF | 2625 ± 1846 |
| | PRE-LF | 4372 ± 2908 |
| | PRE-SAMPEN | 1.22 ± 0.25 |
| | PRE-α1 | 1.25 ± 0.26 |
| | PRE-α2 | 0.70 ± 0.22 |
| | PRE-ACI | 0.19 ± 0.07 |
| ALL OUT | AO-RMSSD | 3.13 ± 0.83 |
| | AO-HF | 4.63 ± 1.99 |
| | AO-LF | 0.68 ± 0.24 |
| | AO-SAMPEN | 0.36 ± 0.17 |
| | AO-α1 | 0.80 ± 0.19 |
| | AO-α2 | 1.65 ± 0.29 |
| | AO-ACI | 0.59 ± 0.79 |
| RECOVERY | 2-RMSSD | 2.86 ± 0.90 |
| | 2-HF | 5.50 ± 3.50 |
| | 2-LF | 5.61 ± 3.52 |
| | 2-SAMPEN | 0.11 ± 0.03 |
| | 2- α1 | 1.23 ± 0.20 |
| | 2- α2 | 1.64 ± 0.54 |
| | 2-ACI | 0.55 ± 0.12 |
| | 3-RMSSD | 4 ± 2.33 |
| | 3-HF | 7.28 ± 5.36 |
| | 3-LF | 6.13 ± 2.52 |
| | 3-SAMPEN | 0.11 ± 0.08 |
| | 3- α1 | 1.24 ± 0.27 |
| | 3- α2 | 1.51 ± 0.32 |
| | 3-ACI | 0.53 ± 0.11 |
| | 5-RMSSD | 4.88 ± 3.04 |
| | 5-HF | 12 ± 9.83 |
| | 5-LF | 24 ± 20 |
| | 5-SAMPEN | 0.10 ± 0.06 |
| | 5-α1 | 1.33 ± 0.20 |
| | 5-α2 | 1.42 ± 0.22 |
| | 5-ACI | 0.53 ± 0.14 |
| HRR | 2-HRR | 49 ± 15 |
| | 3-HRR | 63 ± 11 |
| | 5-HRR | 71 ± 12 |

This table represents mean and standard deviation of every parameter

DISCUSSION

The main finding of the present study was that HRR was the only parameter that somehow clarified the role of LF and HF in ANS. The strong linkage between 2-LF and HRR and the no relationship between recovery HF and HRR, could be an important starting point for understanding what LF and HF components really mean. In addition, the fact that RMSSD remained steady from the ALL OUT phase until the end of the recovery, means that there is a HR deceleration, leaded by LF, but there is not an increase of variability in the heartbeat. On the basis that the deceleration of the heart is induced by parasympathetic modulation, and parasympathetic modulation also increases HRV, there must be some phenomenon involving LF component which might decrease HR without affecting HRV. Thus, it could be hypothesised that the phenomenon embedded in LF (which might be parasympathetic) can decelerate the heart but does not increase the variability. Perhaps, this event is product of the measurement length, being 5 minutes enough time for recovering HR but not for recovering HRV. This idea could explain that parasympathetic system needs more time for increasing HRV than for decreasing HR after exercising.

Supporting the findings of this study, Dewey (2007) reports that in cardiovascular patients a high LF power after exercising is related to greater early recovery, underlying that an increased HF power is related to cardiovascular risk factors. In the same line, Cachadiña et al. (2009) confirm that in Type 1 diabetic patients HRR is linked to LF power after maximal exercise, suggesting also that an elevated HF power at the recovery time is related to cardiovascular risk factors.

Moreover, this study found that during exercise peak LF decreased until values below 1 ms^2 , while HF power remained higher. If HF component reflects

solely parasympathetic activity, there must be a physiological phenomenon during an exercise peak which situates HF at higher values than LF.

However, it seems to be evident that an increased LF power after exercising is a positive cardiovascular factor; while an increased HF power after exercising might be considered as cardiovascular abnormality.

In brief, the present study suggest to those persons who work with HRR as an index for training loads control, that though HF and RMSSD are supposed to represent parasympathetic flow, LF power is the parameter that best leads HR deceleration after exercising.

CONCLUSION

A higher LF than HF during the first 2 minutes of recovery indicates great cardiovascular condition. LF embeds an important parasympathetic flow which leads HR deceleration after exercising. HRR analysis might be a feasible tool for clarifying the role of HRV parameters in ANS.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank all triathletes for their unconditional participation in this study, especially Carlos López Leon and Daniel Mejías for their contribution in subjects' recruitment. Additionally, we would like to send an acknowledgment to Pablo Granados García for helping in data acquisition, and to "Firstbeat Technologies Oy" for supporting this study.

REFERENCES

- Antelmi, I.; Chuang, E. Y.; Grupi, C. J.; Latorre, Mdo. R.; Mansur, A. J. (2008). Heart rate recovery after treadmill electrocardiographic exercise stress test and 24-hour heart rate variability in healthy individuals. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 90(6), 380-385.
- Aubert, A. E.; Seps, B.; Beckers, F. (2003). Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine*, 33(12), 889-919.
- Cabrera, I.; Cabrera Santos, A.; Gallardo Montes de Oca, G. (1997). Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el joven normal. *Rev Cubana Invest Bioméd*, 16(2), 98-103.
- Cachadiña, M. E. S.; Wadén, J.; Uusitalo, A.; Peltonen, J. E.; Rosengård-Bärlund, M.; Groop, P. H.; Tikkanen, H. O. (2009). Acute Exercise Effects on Heart Rate Variability and Heart Rate Recovery in Type 1 Diabetes. *Medicine & Science in Sports and Exercise* (Vol. 41, Issue 5, pp. 68). Seattle, USA: American College of Sports Medicine.
- Caswell Schuckers, S. A.; Raphisak, P. (1999). Distinction of arrhythmias with the use of approximate entropy. *IEEE Computers in Cardiology*, 26, 347-50.
- Dewey F. (2007). Novel predictor of prognosis from exercise stress testing: Heart rate variability response to the exercise treadmill test. *Am Heart J*, 153, 281-88.
- Evrengul, H.; Tanriverdi, H.; Kose, S.; Amasyali, B.; Kilic, A.; Celik, T.; Turhan, H. (2006). The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 11(2), 154-162.
- Ferrario, M.; Signiorini, M. G.; Magenes, G.; Cerruti, S. (2006). Comparison of entropy-based regularity estimators: Application to the fetal heart rate signal for the

identification of fetal distress. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(1), 119-25.

García-González, M. A.; Castro, J. R.; Fernández-Chimeno, M. (2003). A new index for the analysis of heart rate variability dynamics: characterization and application. *Physiological Measurement*, 24(4), 819-32.

Goldberger, A.L.; Amaral L. A. N.; Glass, L.; Hausdorff, J. M.; Ivanov; P. Ch.; Mark, R. G.; Mietus, J. E.; Moody, G. B.; Peng, C-K.; Stanley, H. E. (2000). PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation*, 101(23), 215-20.

Katz, J. J. (1992). Psychophysiological contributions to phantom limbs. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 37(5), 282-98.

Leicht, A. S.; Hirning D. A.; Allen G D. (2003). Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Experimental Physiology*, 88(3), 441-6.

Perini, R.; Veicsteinas, A. (2003). Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol*, 90, 317-25.

Stanley, H. E. (2001). Scale invariance in the nonstationarity of human heart rate. *Physical Review Letters*, 87(16), 168105-1-4.

Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. (1996). American Heart Association. *Circulation*, 93, 1043-65.

DISCUSIÓN GENERAL

7. DISCUSIÓN GENERAL

Esta Tesis Doctoral ha demostrado que existe una aplicabilidad evidente en el uso del análisis de la VFC tanto en el diagnóstico clínico como en rendimiento deportivo. Tanto los pacientes diabéticos como los sujetos amputados analizados, se encontraban en seguimiento clínico en el momento de las mediciones, sin que ninguno de ellos hubiera sido catalogado por parte del personal sanitario como sujeto en riesgo cardiovascular. Sin embargo, a través del análisis de la VFC se pudo detectar que existían parámetros que indicaban dicho riesgo tanto en mujeres diabéticas como en los sujetos amputados. Por otro lado, respecto a las aplicaciones del análisis de la VFC en el rendimiento deportivo, cabría destacar que al contrario que en la medicina clínica, el análisis de la VFC está siendo cada vez más incluido en las rutinas para el control de las cargas de trabajo. En este caso, la aportación de esta tesis no se orienta tanto a demostrar que el análisis de la VFC es una herramienta útil, sino a aclarar la interpretación de sus valores. Los entrenadores, médicos o fisiólogos del ejercicio, que comienzan a utilizar el análisis de la VFC, siguen las directrices expuestas en las guías publicadas en el año 1996, aun existiendo publicaciones que discrepan en parte de lo enunciado en dichas guías. Así pues, esta tesis ha demostrado que en contra de lo que indican las guías, el Componente Espectral de Baja Frecuencia (BF) de la VFC puede llegar a reflejar una mayor actividad parasimpática que el Componente de Alta Frecuencia (AF). Este hallazgo cambia significativamente la manera de interpretar los datos espectrales en deportistas; ya que si se creía que la causa de la deceleración cardíaca tras un esfuerzo era liderada por la AF, en esta tesis se ha demostrado que la BF sin lugar a dudas es la que interviene en dicho proceso. Respecto a las respuestas fisiológicas a largo

plazo, este trabajo vuelve a inclinarse hacia el hecho de que la BF contiene un flujo parasimpático más fuerte del descrito hasta ahora, puesto que dicho parámetro se comporta de manera similar que la RMSSD, llegando incluso a demostrar más potencia en ms^2 que la AF durante la fase de sueño.

Acerca de los parámetros no lineales, analizados en dos de los trabajos que componen esta tesis, éstos parecen no reflejar los mismos procesos fisiológicos que los lineales. De este modo, queda patente la necesidad de indagar más en su significado en busca de una aplicación práctica, puesto que esta no se ha encontrado relación alguna de dichos índices con la recuperación tras un esfuerzo o con el estado fisiológico de sujetos amputados.

En resumen, esta Tesis Doctoral aporta datos relevantes tanto en la necesidad de inclusión del análisis de la VFC como herramienta para el diagnóstico clínico, como en el esclarecimiento de la interpretación y aplicabilidad de los “tan utilizados” parámetros espectrales.

CONCLUSIONES GENERALES

8. CONCLUSIONES GENERALES

El análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca es una herramienta útil en el diagnóstico clínico, aportando datos de gran relevancia que no son obtenidos a través de las prácticas clínicas convencionales.

El análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca es una herramienta útil para el control del rendimiento deportivo, pudiendo cuantificar niveles de asimilación de cargas tanto a corto como a largo plazo.

El Componente Espectral de Baja Frecuencia del análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, alberga un flujo parasimpático mayor que el reflejado por el Componente espectral de Alta Frecuencia.

Los métodos espectrales para el análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, aportan una información que no se ve reflejada mediante los métodos no lineales.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

9. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los datos hallados en esta Tesis Doctoral no son más que un escalón más hacia la búsqueda de la verdadera interpretación y aplicación del análisis del a VFC en la fisiología humana. Pese a que son muchos los años que se llevan realizando publicaciones acerca de esta área de conocimiento, aún queda un largo camino por recorrer para llegar a la estandarización de: protocolos de medición, adquisición del dato, pre-procesado y post-procesado de señales, e interpretación de los resultados.

De este modo, desde este escrito animo al resto de investigadores a que sigan indagando en el verdadero significado de los parámetros de la VFC, sobre todo en los frecuenciales y los no lineales.

Para terminar, me gustaría recalcar el papel importante que el análisis de la VFC puede desempeñar en la mejora de la calidad de vida de todo tipo de personas. Tanto pacientes, como sujetos sanos, o deportistas, pueden beneficiarse de las aplicaciones de dicho método.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. American Heart Association. *European Heart Journal* 1996; 17: 354-81.
2. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285: 916-8.
3. Singer DH. High heart rate variability, marker of healthy longevity. *Am J Cardiol* 2010; 106 (6): 910-910.
4. Tong YYQ, Hou HHM. Alteration of heart rate variability parameters in nondiabetic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2007;27(1):63-9.
5. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000;140 (4): 77-83.
6. Licht CMM, de Geus EJC, van Dyck R, Penninx BWJH. Association between Anxiety Disorders and Heart Rate Variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosomatic Medicine* 2009; 71 (5): 508-18
7. Telles SS, Singh NN, Joshi MM, Balkrishna AA. Post traumatic stress symptoms and heart rate variability in Bihar flood survivors following yoga: a randomized controlled study. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 18-18.
8. Henry BLBL, Minassian AA, Paulus MPMP, Geyer MAMA, Perry WW. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2010;44(3):168-76.
9. Mourrot L, Bouhaddi M, Perrey S, Cappelle S, Henriët MT, Wolf JP, Rouillon JD, Regnard. Decrease in heart rate variability with overtraining: assessment by the Poincaré plot analysis. *J.Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24 (1): 10-8.

10. Myllymäki T, Kyröläinen H, Savolainen K, Hokka L, Jakonen R, Juuti T, Martinmäki K, Kaartinen J, Kinnunen ML, Rusko H. Effects of vigorous late-night exercise on sleep quality and cardiac autonomic activity. *J Sleep Res* 2010; 2:146-53.
11. Hynynen E, Kontinen N, Kinnunen U, Kyröläinen H, Rusko H. The incidence of stress symptoms and heart rate variability during sleep and orthostatic test. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111(5):733-41.
12. Hedelin R, Wiklund U, Bjerle P, Henriksson-Larsén K. Cardiac autonomic imbalance in an overtrained athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (9): 1531-3.
13. Baumert M, Brechtel L, Lock J, Hermsdorf M, Wolff R, Baier V, Voss A. Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in overtrained athletes. *Clin J Sport Med* 2006; 16 (5): 412-7.
14. Pichot V, Roche F, Gaspoz JM, Enjolras F, Antoniadis A, Minini P, Costes F, Busso T, Lacour JR, Barthélémy JC. Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(10): 1729-36.
15. Hedelin R, Kenttä G, Wiklund U, Bjerle P, Henriksson-Larsén K. Short-term overtraining: effects on performance, circulatory responses, and heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (8): 1480-4.
16. Mateo MM, Blasco-Lafarga C, Martínez-Navarro I, Guzmán J, F.J.F., Zabala MM. Heart rate variability and pre-competitive anxiety in BMX discipline. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112(1):113-23.
17. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine* 2003; 33 (12): 889-919.

18. Leicht AS, Hirning DA, Allen GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Experimental Physiology* 2003; 88 (3): 441-6.
19. Gallo JA, Farbiarz J, Álvarez DL. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Iatreia* 1999; 12 (2): 61-71.
20. Cabrera Rojo I, Cabrera Santos A, Gallardo Montes de Oca G. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el joven normal. *Rev Cubana Invest Biomédica* 1997; 16 (2): 98-103.
21. Dewey F. Novel predictor of prognosis from exercise stress testing: Heart rate variability response to the exercise treadmill test. *Am Heart J* 2007; 153: 281-8.
22. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 2003; 90: 317-25.
23. Saalasti S. Neural Networks for Heart Rate Time Series Analysis. Jyväskylä: University of Jyväskylä; 2003.
24. Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* 2000; 101 (23): 215-220.
25. Stanley H E. Scale invariance in the nonstationarity of human heart rate. *Physical Review Letters* 2001; 87 (16): 168105-1-4.
26. Peng C K, Havlin S, Stanley H E, Goldberger A L. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995, 5 (1): 82-7.

27. Kantz H, Schreiber T. Nonlinear Time Series Analysis. 2 ed." Cambrigde University Press; 2004.
28. Kantelhardt J K, Zschiegner S A, Koscielny-Bunde E, Havlin S, Bunde A, Stanley H E. Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series. *Physica A* 2002; 316 (87):114.
29. Ferrario M, Signorini M G, Magenes G, Cerruti S. Comparison of entropy-based regularity estimators: Application to the fetal heart rate signal for the identification of fetal distress. *IEEE Transactions on Biomedical Engineerig* 2006; 53(1): 119-25.
30. Kaplan D T, Furman M I, Pincus S M. Techniques for analyzing complexity in heart rate and beat-to-beat blood pressure signals. *IEEE Computers in Cardiology* 1990; 91:243-46.
31. Signorini MG, Sassi R, Lombardi R, Cerruti S. Regularity patterns in heart rate variability signal: the approximate entropy approach. *IEEE Proc Eng in Medicine and Biology Society* 1998; 20: 306-9 .
32. Caswell Schuckers S A, Raphisak P. Distinction of arrhythmias with the use of approximate entropy. *IEEE Computers in Cardiology* 1999; 26: 347-50.
33. Richman J S, Moorman J R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: 2039-49.
34. Lake D E, Richman J S, Griffin M P, Moorman J R. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am. J. Physiol. Heart. Circ Physiol* 2002; 283: 789-97.
35. Lake D E, Moorman J R, Hanqing C. Sample entropy estimation using sampen. Available from: <http://physionet.incor.usp.br/physiotools/sampen/>.

36. García-González M A, Castro J R, Fernández-Chimeno M. A new index for the analysis of heart rate variability dynamics: characterization and application. *Physiological Measurement* 2003; 24 (4): 819- 32.

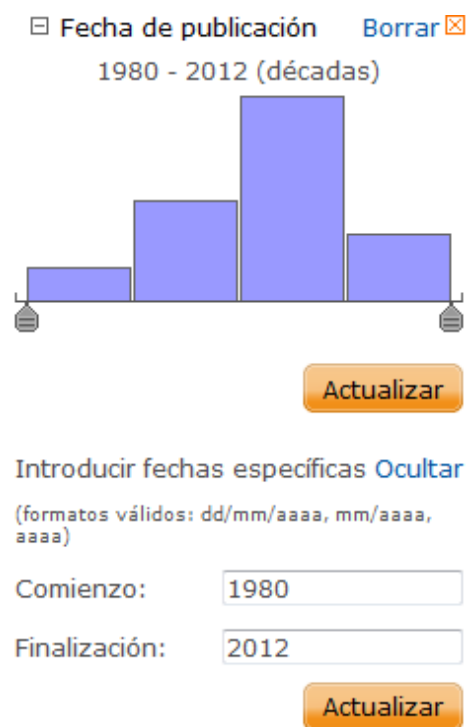
ÍNDICE DE FIGURAS

11. ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1



FIGURA 2



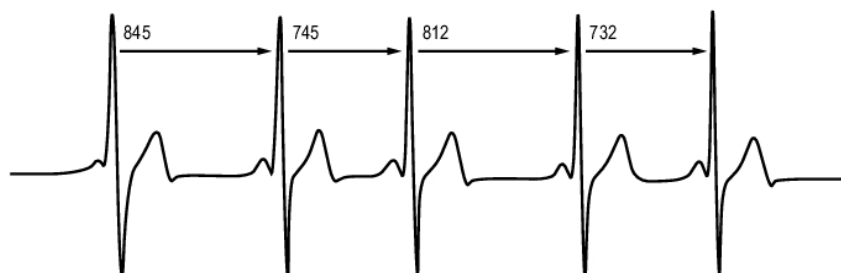
Publicaciones de VFC por décadas desde 1980

FIGURA 3



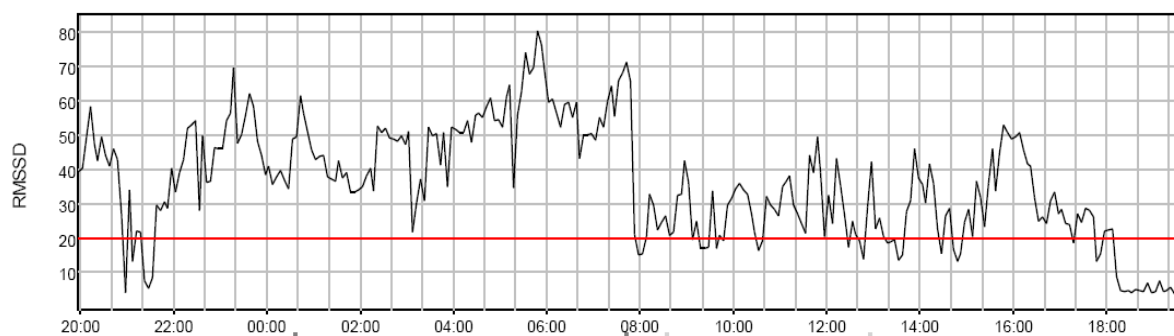
Publicaciones de VFC por años desde el 2000

FIGURA 4



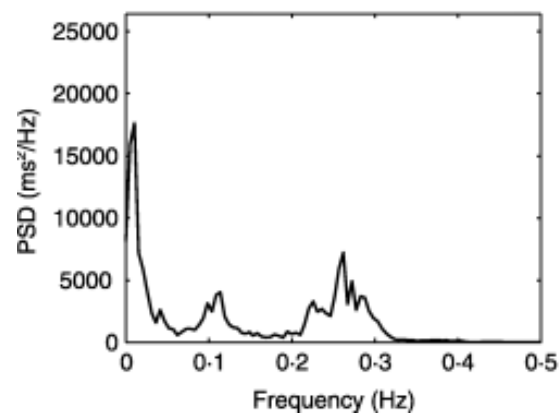
Secuencia de intervalos RR donde se puede apreciar el tiempo en milisegundos entre picos R

FIGURA 5



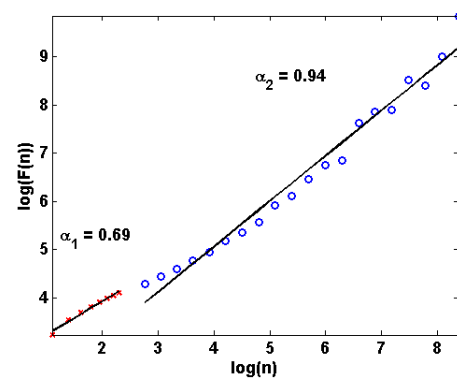
*La evolución de la RMSSD en 24 h muestra con un aumento los momentos de mayor relajación)
con una disminución los de mayor actividad.*

FIGURA 6



Representación de las bandas espectrales AF y BF

FIGURA 7



Exponentes resultantes de aplicar el DFA a una señal real.

FIGURA 8

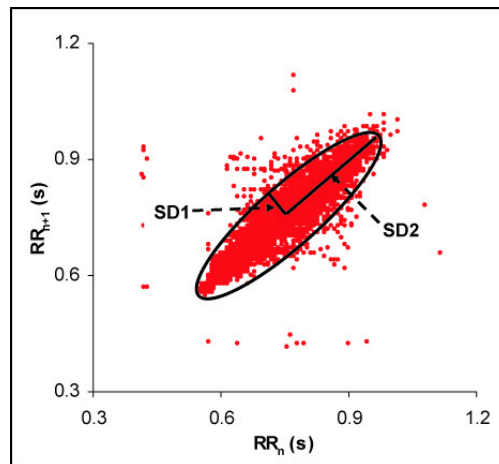


Ilustración del Diagrama de Poincaré donde se aprecian los ejes SD1 y SD2

FIGURA 9

